

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/70687 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 209/40,
A61K 31/40, C07D 401/12, A61K 31/44, C07D 409/12,
A61K 31/535

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03144

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. März 2001 (19.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 14 370.9 23. März 2000 (23.03.2000) DE
100 38 975.9 10. August 2000 (10.08.2000) DE
100 65 434.7 27. Dezember 2000 (27.12.2000) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HANING, Helmut** [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE).
SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestr. 63, 42115 Wuppertal (DE). **PERNERSTORFER, Josef** [AT/DE]; Alsenstr. 19, 42103 Wuppertal (DE). **SCHMECK, Carsten** [DE/DE]; Graf-Adolf-Str. 36, 42119 Wuppertal (DE). **MÜLLER, Ulrich** [DE/DE]; Neuer Triebel 91, 42111 Wuppertal (DE). **BISCHOFF, Hilmar** [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE). **VÖHRINGER, Verena** [DE/DE]; Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE). **REINEMER, Peter** [DE/JP]; 5-31-401 Rokko-dai-cho, Nada-ku, Kobe, Hyogo 657-0013 (JP). **APELER, Heiner** [DE/DE]; Neuer Triebel 71, 42111 Wuppertal (DE). **SCHMIDT, Delf** [DE/DE]; Am Eckbusch 55b, 42113 Wuppertal (DE). **JONGHAUS, Willi** [DE/DE];Am Eckbusch 55, 42113 Wuppertal (DE). **FAESTE, Christiane** [DE/DE]; Zwirnerweg 15, 42781 Haan (DE). **ZOCHE, Martin** [DE/DE]; Egenstr. 64, 42113 Wuppertal (DE). **HAUSWALD, Markus** [DE/DE]; Hammersteiner Allee 32, 42329 Wuppertal (DE). **WOLTERING, Michael** [DE/DE]; Falkenberg 151, 42113 Wuppertal (DE). **KRETSCHMER, Axel** [DE/DE]; Am Acker 23, 42113 Wuppertal (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INDOLES FOR TREATING DISEASES THAT CAN BE TREATED USING THYROID HORMONES

(54) Bezeichnung: INDOLE ZUR BEHANDLUNG VON KRANKHEITEN DIE MIT SCHILDDRÜSENHORMONEN BEHANDELN WERDEN KÖNNEN

(57) Abstract: The invention relates to novel indole derivatives, to methods for the production thereof and to their use in medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Indolderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

WO 01/70687 A1

**INDOLE ZUR BEHANDLUNG VON KRANKHEITEN
DIE MIT SCHILDDRÜSENHORMONEN
BEHANDELN WERDEN KÖNNEN**

5 Die Erfindung betrifft neue Indolderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

10 In der EP-A-580 550 werden Oxamsäurederivate beschrieben, die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen. Als pharmakologische Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbesondere von LDL-Cholesterol hervorgehoben. Cholesterol-senkende Wirkungen werden auch in der EP-A-188 351 beschrieben für bestimmte Diphenylether mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen, die sich in ihrer chemischen Struktur eindeutig von den erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden.

15 Indole, die in 5-Position über ein Brückenglied mit einem substituierten Phenylring verbunden sind, sind bekannt (WO 94/14770; EP-A-674 619 A1 oder WO 94/26737). Für diese 5-substituierten Indole sind keine Thyroid-Hormon-artigen Eigenschaften beschrieben.

20 WO 99/50268 offenbart substituierte Indolalkancarbonsäuren, die sich für die Behandlung chronischer durch Diabetes mellitus verursachter Komplikationen eignen.

WO 95/20588 offenbart Indolderivate mit Wirkung als 5-HT₁-Agonisten.

25 WO 98/11895 offenbart die Verwendung von 5-HT₁-Agonisten zur Behandlung von Migräne; als geeignete Wirkstoffe werden auch Indolderivate angegeben. In WO 98/06402 wird für dieselben Strukturen die Verwendung zur Behandlung von Erkältung oder Rhinitis beschrieben.

EP-A-639 573 offenbart benzokondensierte 5-Ringheterocyclen sowie ihre Verwendung in Medikamenten und Diagnostika. Die offenbarten Verbindungen sind Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters.

- 5 US-A-5 468 899 betrifft bicyclische Arylverbindungen mit selektiven Eigenschaften als LTB₄-Antagonisten.

EP-A 377 450 offenbart substituierte Indol-, Benzofuran- und Benzothiophen-Derivate mit Wirkung als 5-Lipoxygenase-Inhibitoren.

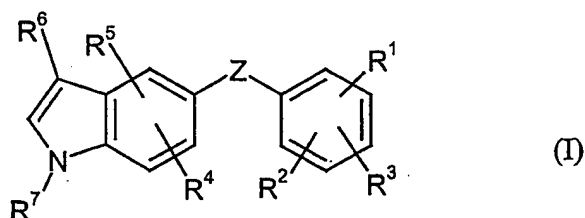
10

JP-A 07145 147 offenbart von der Benzoesäure abgeleitete Testosteron-5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, die zur Behandlung von Prostatakrebs und bestimmten Haar- ausfallerkrankungen eingesetzt werden können.

- 15 In der GB-A-2 253 848 werden im Phenylteil di-ortho-substituierte Phenyl-Indol-Ether mit herbizider Wirkung beschrieben, die als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden können. Thyromimetische Wirkungen sind für diese ortho-substituierten Indole bisher nicht bekannt geworden.

- 20 Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit verbesserten, insbesondere pharmazeutischen Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



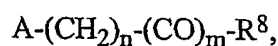
- 25 in welcher

Z für O, S, CH₂, CHF oder CF₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer bei beiden Substituenten ungleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

5

R³ für eine Kopfgruppe mit gegebenenfalls derivatisiertem Carboxylrest, vorzugsweise der Formel



10

worin

A für CH₂, O, S, CO oder für NR⁹ steht, worin R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet oder für die Gruppe -(CH₂)_n-(CO)_m-O-(C₁-C₄)-Alkyl steht,

15

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht,

m für 1 oder 2 steht,

20

R⁸ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²³ substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, -OCO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶, -NHCOR¹⁷ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R²³ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-

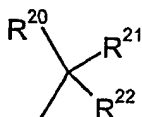
25

30

Alkoxy oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy, -CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -NH-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -O-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, oder den Rest der Formel NR¹⁸R¹⁹ stehen, wobei R¹⁸ und R¹⁹ die für R¹⁰ angegebene Bedeutung haben und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁶ für Halogen steht oder die für R⁸ angegebene Bedeutung hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden ist oder für den Rest



steht, worin

R²⁰ und R²¹ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind eine Carbonylgruppe bilden, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

R²² die Bedeutung von R⁸ hat und mit diesem gleich oder verschieden ist,

R⁷ für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abgespalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

und deren Salze,

vorzugsweise die Verbindungen die im Phenyl-Teil mono-, insbesondere di-substituiert, und bevorzugt in 2-, 4- und 6-Position substituiert sind und einen Substituenten in 3-Position im Indolring besitzen

- 5 eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

Als Heterocyclen in der Definition von R^8 bzw. von R^6 seien vorzugsweise genannt:

- 10 Ein 5- bis 8-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl,
15 Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-3-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-1-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl, Furan-yl, Pyrrol-yl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl.

20

Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl und Thiophenyl.

25

Derivatisierte Carboxylreste in der Definition des Substituenten R^3 bedeuten vorzugsweise Gruppen die im Sinne eines Prodrug zur Carbonsäure oder deren Salze abgebaut werden können wie beispielhaft und vorzugsweise Halogenide, Anhydride, Ester und/oder Amide.

30

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest

mit 1 bis 3 zu Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

5 Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

10 Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit vorzugsweise 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

15 Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20 Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

30 Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder
10 Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze.
15 Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin,
20 Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

30 Z für O, CH₂ oder CF₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer bei beiden Substituenten ungleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

R³ für eine Kopfgruppe mit gegebenenfalls derivatisiertem Carboxylrest, vorzugsweise für eine Gruppe der Formel

A-(CH₂)_n-(CO)_m-R⁸, in para-Position zur Brückenbindung steht,

worin

A für CH₂ steht,

n für 0 oder 1 steht,

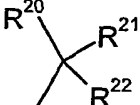
m für 1 oder 2 steht,

R⁸ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen C₅-C₁₀-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-

C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

5 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

R⁶ die für R⁸ angegebene Bedeutung hat und mit diesem vorstehenden Substituenten gleich oder verschieden ist oder für den Rest

10  steht,

in welchem

15 R²⁰ und R²¹ gemeinsam für Sauerstoff stehen, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

R²² die Bedeutung von R⁸ hat und mit diesem gleich oder verschieden ist,

20 R⁷ für Wasserstoff steht,
und deren Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25 in welcher

Z für O, CH₂ oder CF₂ steht,

30 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

wobei mindestens einer bei beiden Substituenten ungleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

- 5 R^3 für eine Kopfgruppe mit gegebenenfalls derivatisiertem Carboxylrest, vorzugsweise für eine Gruppe der Formel

$A-(CH_2)_n-(CO)_m-R^8$, in para-Position zur Brückenbindung steht,

10 worin

A für O steht,

n für 0 oder 1 steht,

15

m für 1 oder 2 steht,

20

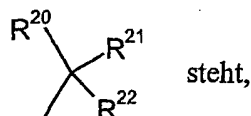
R^8 für Wasserstoff, Hydroxy, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen C_5-C_{10} -gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF_3 , (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $O-CO-R^{13}$, $-CO-O-R^{14}$, $-CO-NR^{15}R^{16}$ oder $-NHCOOR^{17}$ substituiert sind, wobei R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sind,

25

30

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

5 R⁶ die für R⁸ angegebene Bedeutung hat und mit diesem vorstehenden Substituenten gleich oder verschieden ist oder für den Rest



in welchem

10 R²⁰ und R²¹ gemeinsam für Sauerstoff stehen, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

15 R²² die Bedeutung von R⁸ hat und mit diesem gleich oder verschieden ist,

R⁷ für Wasserstoff steht,

und deren Salze.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

25 Z für O, CH₂ oder CF₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer bei beiden Substituenten ungleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

30

R³ für eine Kopfgruppe mit gegebenenfalls derivatisiertem Carboxylrest, vorzugsweise für eine Gruppe der Formel

5 A-(CH₂)_n-(CO)_m-R⁸, in para-Position zur Brückenbindung steht,

worin

10 A für NR⁹ steht, worin R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet,

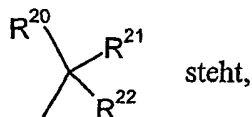
n für 0 oder 1 steht,

15 m für 1 oder 2 steht,

20 R⁸ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen C₅-C₁₀-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

30 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

R⁶ die für R⁸ angegebene Bedeutung hat und mit diesem vorstehenden Substituenten gleich oder verschieden ist oder für den Rest



in welchem

10 R²⁰ und R²¹ gemeinsam für Sauerstoff stehen, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

R²² die Bedeutung von R⁸ hat und mit diesem gleich oder verschieden ist,

15 R⁷ für Wasserstoff steht,
und deren Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

20 in welcher

Z für O, CH₂ oder CF₂ steht,

25 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer bei beiden Substituenten ungleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

R³ für eine Kopfgruppe mit gegebenenfalls derivatisiertem Carboxylrest, vorzugsweise der Formel

A-(CH₂)_n-(CO)_m-R⁸ die vorzugsweise in para-Position zur Brückenbindung steht,

worin

A für CH₂, O oder für NR⁹ steht, worin R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet oder für die Gruppe -(CH₂)_n-(CO)_m-O-(C₁-C₄)-Alkyl steht,

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

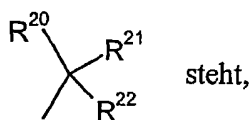
m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R⁸ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxyphenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, -O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶, -NHCOR¹⁷ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, -CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -NH-CO-

O(C₁-C₄)-Alkyl, -O-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, Imidazolyl, Hydroxyphenyl
oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

5 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder
(C₁-C₄)-Alkyl stehen,

10 R⁶ für Chlor, Fluor, Brom steht oder die für R⁸ angegebene Bedeutung hat und
mit diesem vorstehenden Substituenten gleich oder verschieden ist oder für
den Rest



in welchem

15 R²⁰ und R²¹ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind
eine Carbonylgruppe bilden, oder jeweils gleich oder verschieden sind
und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-
Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

20 R²² die Bedeutung von R⁸ hat und mit diesem gleich oder verschieden ist,

R⁷ für Wasserstoff steht,

und deren Salze.

25 Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in
welcher

Z für Sauerstoff oder CH₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom, CF₃, Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

5 R³ für die Gruppe -NR⁹-(CO)_m-R⁸ in para-Position zur Brückenbindung steht, wobei

R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet,

10 m für 2 steht,

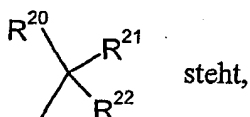
R⁸ für (C₁-C₆)-Alkyl, Pyridyl, OR¹⁰ oder NR¹¹R¹² steht,

15 wobei R¹⁰, R¹¹ und R¹² Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

R⁴ und R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor stehen,

20 R⁶ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen C₅-C₁₀-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die
25 vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls
30 durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

oder für den Rest



5 in welchem

R^{20} und R^{21} gemeinsam für Sauerstoff stehen, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy oder den Rest $-NR^{15}R^{16}$ stehen und

10

R^{22} für Wasserstoff, Hydroxy, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen C_5-C_{10} -gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF_3 , (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $O-CO-R^{13}$, $-CO-O-R^{14}$, $-CO-NR^{15}R^{16}$ oder $-NHCOOR^{17}$ substituiert sind, wobei R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sind,

15

20

25 R^7 für Wasserstoff steht,

und deren Salze.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in

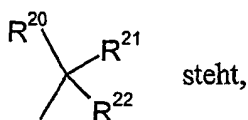
30 welcher

- Z für Sauerstoff oder CH₂ steht,
- 5 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom, CF₃, Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,
- R³ für die Gruppe -O-(CH₂)_n-CO-R⁸ in para-Position zur Brückenbindung steht, wobei
- 10 R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet,
- n für 1 steht,
- 15 R⁸ für (C₁-C₆)-Alkyl, Pyridyl, OR¹⁰ oder NR¹¹R¹² steht,
- wobei R¹⁰, R¹¹ und R¹² Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,
- 20 R⁴ und R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor stehen,
- R⁶ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen C₅-C₁₀-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die
- 25 vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶
- 30 und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl,

(C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

oder für den Rest

5



in welchem

10 R²⁰ und R²¹ gemeinsam für Sauerstoff stehen, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

15 R²² für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen C₅-C₁₀-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder
 20 verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

25

R⁷ für Wasserstoff steht,

30 und deren Salze.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

5 Z für CH_2 oder insbesondere für Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom, CF_3 , Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

10

R^3 für die Gruppe $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{R}^8$ oder vorzugsweise für die Gruppe $\text{NR}^9-(\text{CH}_2)_n-(\text{CO})_m-\text{R}^8$, die jeweils in para-Position zur Brückenbindung steht, wobei

15 R^9 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiertes $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{CO}-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder insbesondere Wasserstoff, bedeutet,

m für die Zahl 1 oder insbesondere 2 steht,

20

n für die Zahl 1 oder 0 steht,

R^8 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl, Thiophenyl, Pyridyl oder für die Gruppen $-\text{CH}_2\text{-O-Benzyl}$, OR^{10} oder $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ steht,

25

wobei R^{10} für Wasserstoff, oder gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht,

30

wobei R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl,

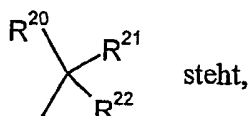
Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxo, n-Hexoxy

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, wobei Alkyl seinerseits gegebenenfalls einfach oder mehrfach gleich oder verschieden durch Hydroxy, $-\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, Imidazolyl und/oder Hydroxyphenyl substituiert ist,

R^4 und R^5 für Methyl, Fluor oder Chlor oder insbesondere Wasserstoff, stehen,

R^6 für Wasserstoff, Hydroxy, OR^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, Methyl Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF_3 , (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{13}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{14}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{NHCOOR}^{17}$ substituiert sind, wobei R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sind,

oder für den Rest



in welchem

R²⁰ und R²¹ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind eine Carbonylgruppe bilden, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

5

R²² für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

10

15

20 R⁷ für Wasserstoff steht,

und deren Salze.

25

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

30

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher Z für Sauerstoff steht.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) in welcher R^3 für die Gruppe $NH-CO-CO-R^8$ in para-Position zur Brückenbindung steht und R^8 die angegebenen Bedeutungen für eine Gruppe steht die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure oder deren Salze abgebaut werden kann.

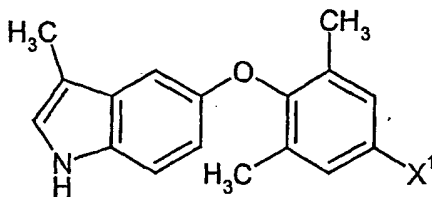
- 10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) in welcher R^4 , R^5 und R^7 für Wasserstoff stehen.

- 15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) in welcher R^1 und R^2 beide in meta-Position zueinander und insbesondere beide in ortho-Position zu Z angeordnet sind und für Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyclopropyl und insbesondere Methyl stehen.

Beispielhaft und vorzugsweise seien die nachfolgenden Einzelverbindungen genannt:

20

Verbindungen der Formel 1, in der X^1 die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat (* bedeutet in der Tabelle die Verknüpfungsstelle)



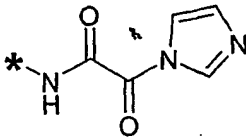
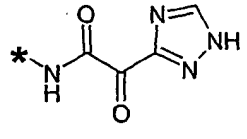
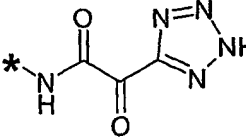
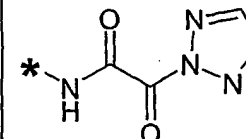
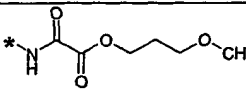
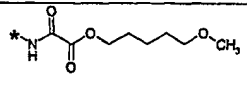
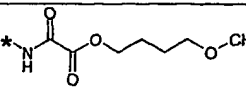
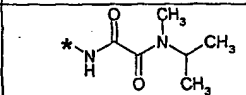
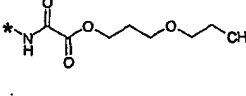
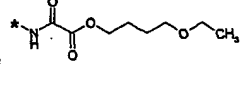
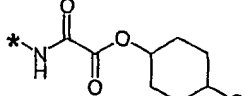
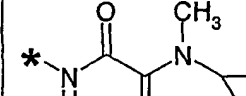
25

1

Tabelle1

X ¹	X ¹	X ¹	X ¹

X ¹	X ¹	X ¹	X ¹

X ¹	X ¹	X ¹	X ¹
			
			
			

Einzelverbindungen der Formel 2, in denen X¹ jeweils die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat und X² an Stelle von Methyl aus der Formel 1 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 68 jeweils die in der Tabelle 2 angegebenen Bedeutungen für X² hat:

5

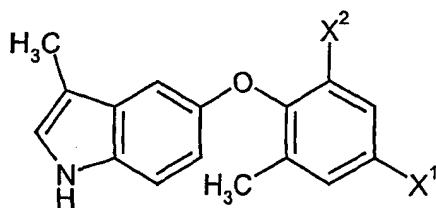
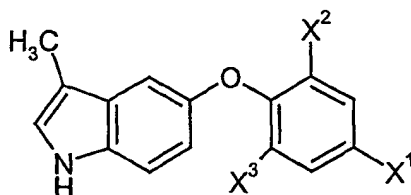


Tabelle 2

X ²	X ²	X ²	X ²
H	F	Cl	Br
I	*-CH ₃	*-CH ₂ -CH ₃	*-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
*-CH=CH ₂	*-CH(CH ₃)-CH ₃	*-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	*-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
*-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	*-CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-CH ₃	*-C(CH ₃) ₃	*-CF ₃
*-CF ₂ H	*-CFH ₂	*-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	*-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
*-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₃	*-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	*-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	*-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
*-C(CH ₃) ₃	*-Cyclopropyl	*-Cyclobutyl	*-Cyclopentyl
*-Cyclohexyl	*-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	*-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	*-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
*-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	*-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	*-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	*-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
*-CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₃	*-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	*-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	*-Cycloheptyl

Einzelverbindungen der Formel 3, in denen X^1 und X^2 jeweils die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Bedeutungen haben und X^3 an Stelle von Methyl aus der Formel 2 für jede der Einzelverbindung 1 bis 2788 jeweils die in der Tabelle 3 angegebenen Bedeutungen für X^3 haben



3

Tabelle 3

10

X^3	X^3	X^3	X^3
H	F	Cl	Br
I	*-CH ₃	*-CH ₂ CH ₃	*-CH ₂ CH ₂ CH ₃
*-CH=CH ₂	*-CH(CH ₃)CH ₃	*-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	*-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
*-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	*-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	*-C(CH ₃) ₃	*-CF ₃
*-CF ₂ H	*-CFH ₂	*-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	*-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃

X ³	X ³	X ³	X ³
H	F	Cl	Br

Einzelverbindungen der Formel 4, in denen X¹, X² und X³ jeweils die in Tabellen 1, 2, und 3 angegebenen Bedeutungen haben und X⁴ an Stelle von Methyl aus der Formel 3 für jede der Einzelverbindungen 1 - 114 308 jeweils die in der Tabelle 4 angegebenen Bedeutungen für X⁴ haben

5

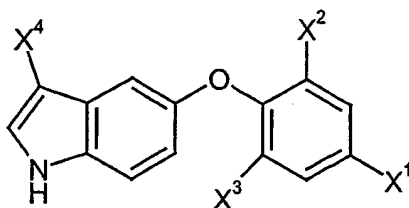
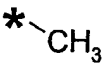
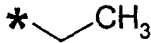
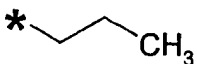
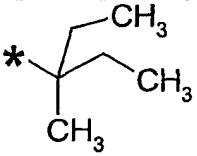
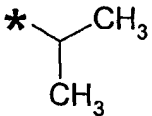
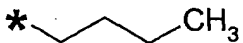
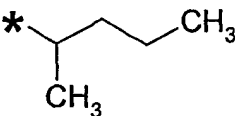
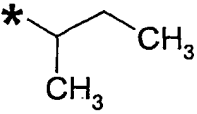
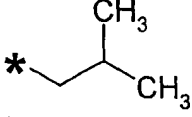
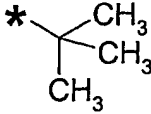
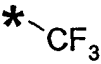
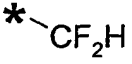
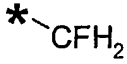
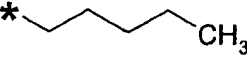
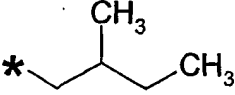
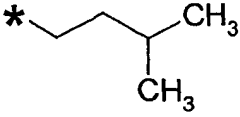
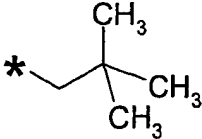
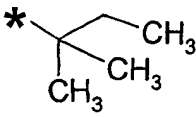
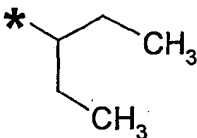
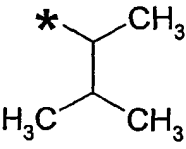

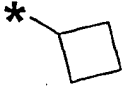
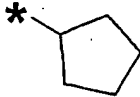
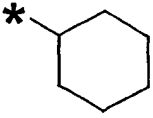
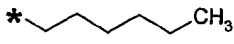
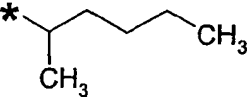
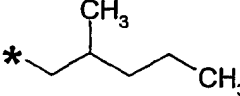
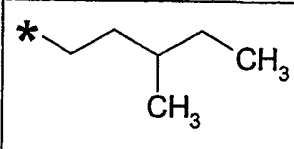
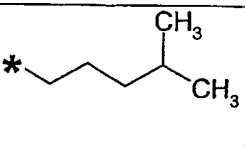
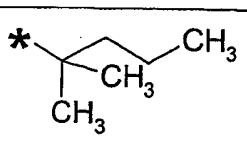
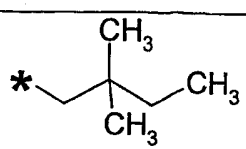
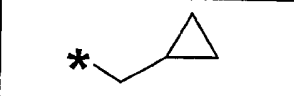
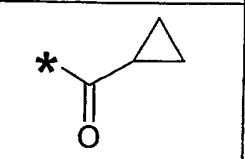

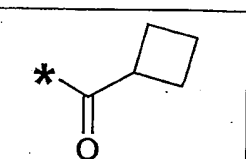
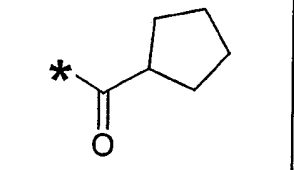
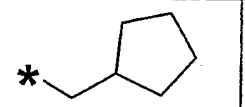
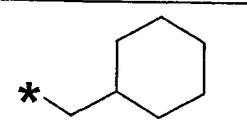
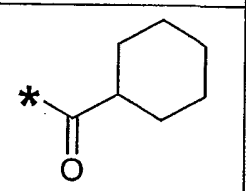
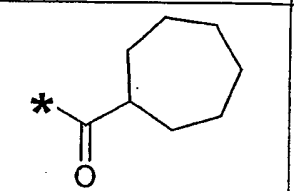
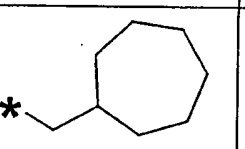
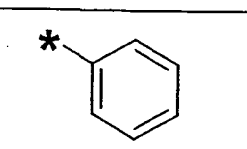
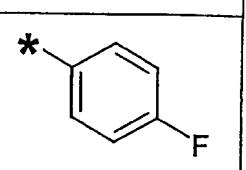
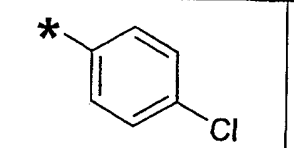
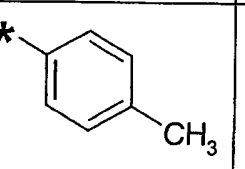
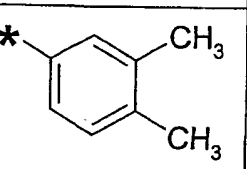
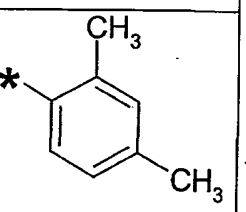
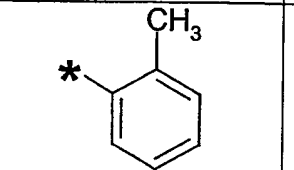
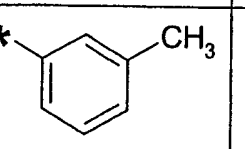
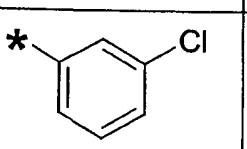
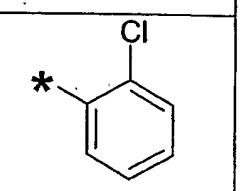
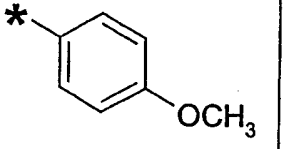
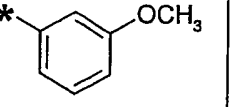
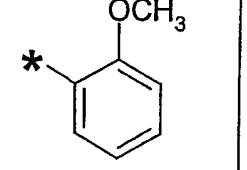
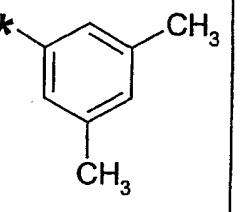
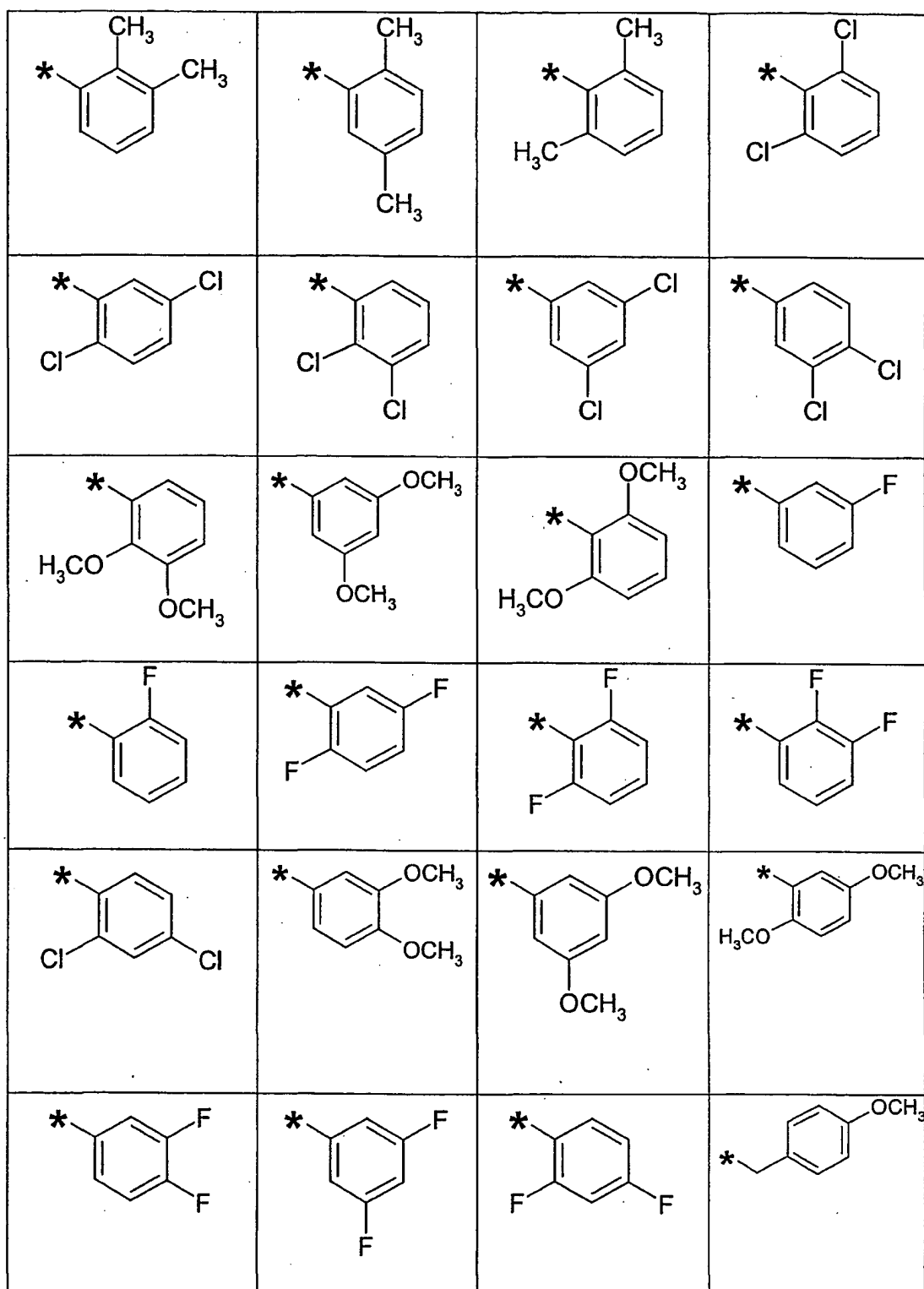
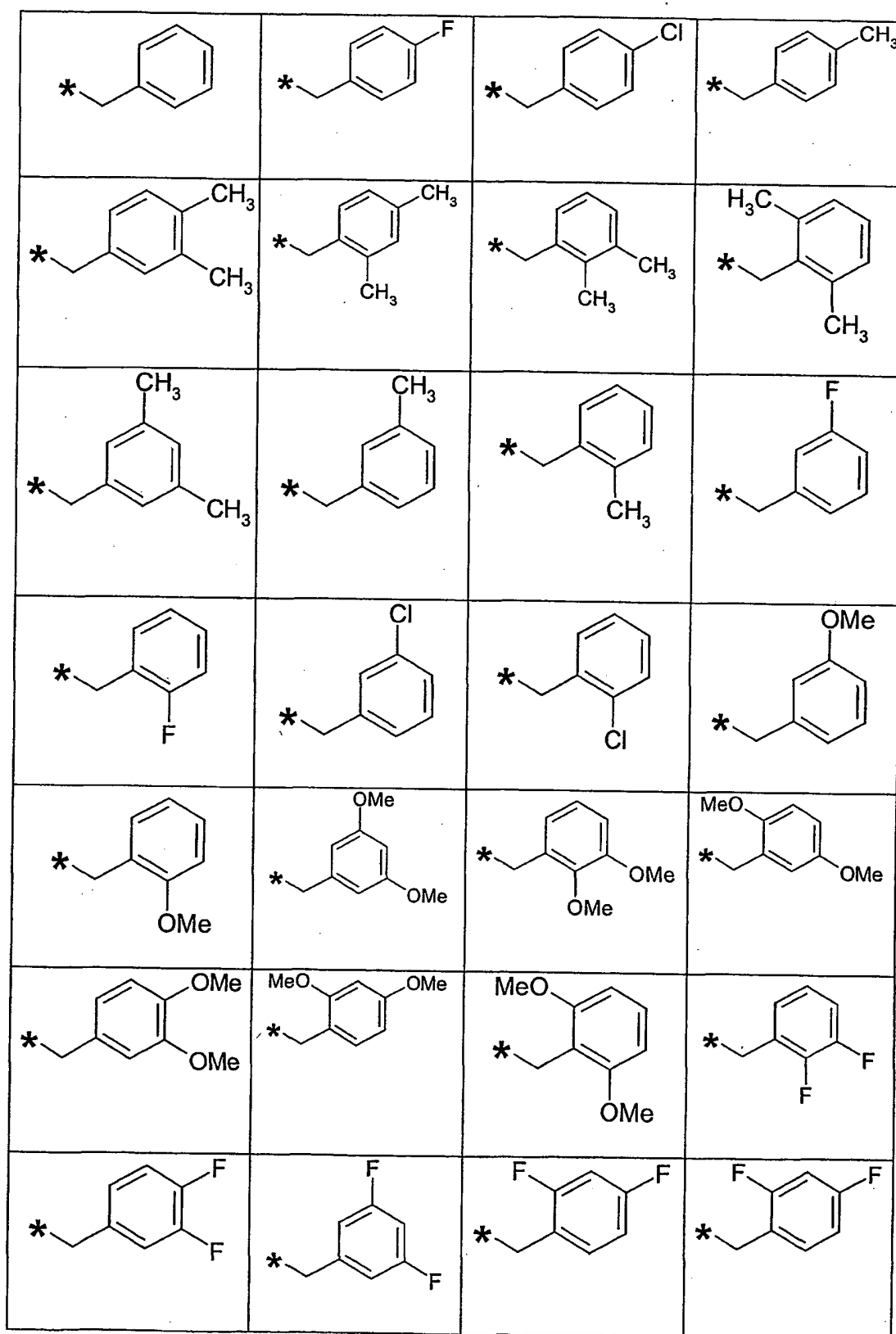


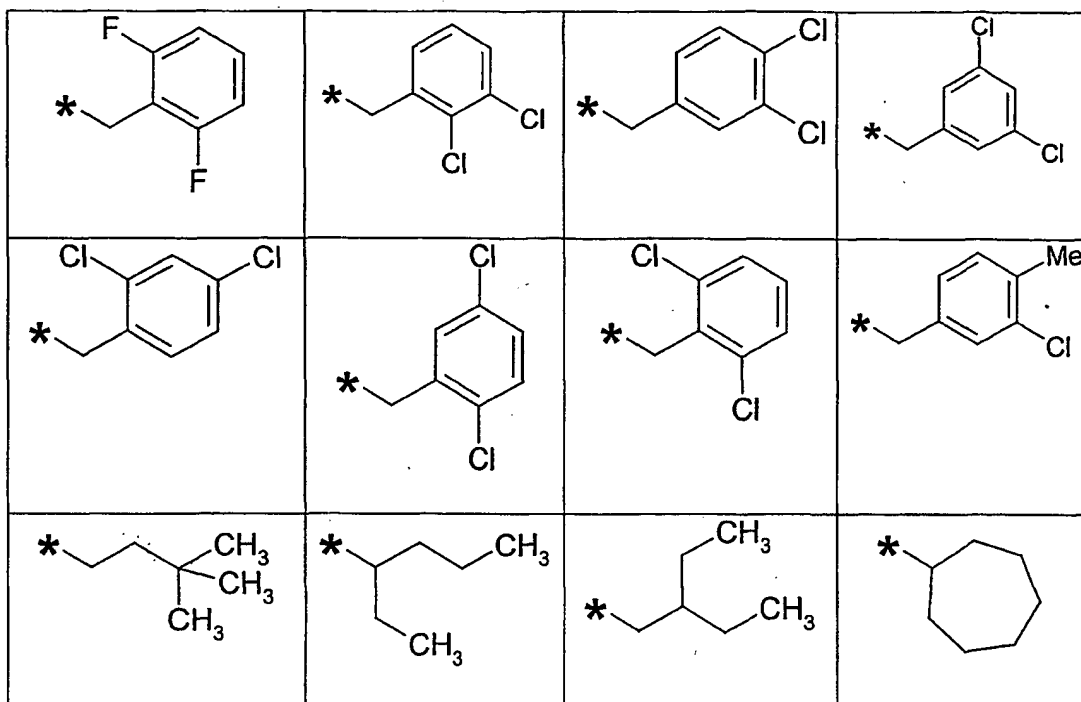
Tabelle 4

X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴
H	F	Cl	Br
I			
			
			
			
			
			
			

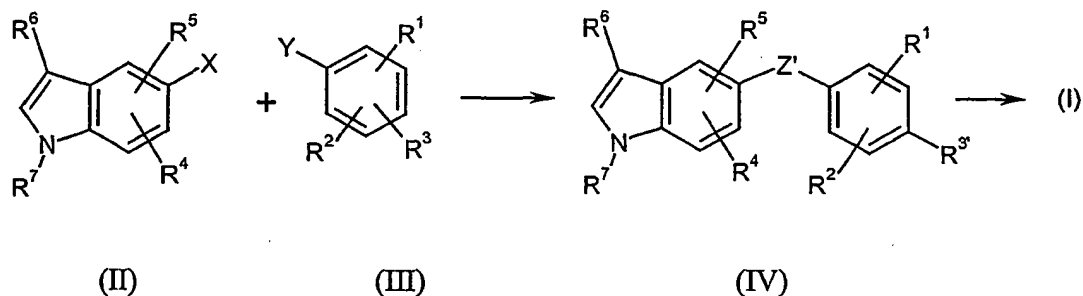
			
			
			
			
			
			
			







Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man reaktive Indol-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)



10

wobei die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und

$R^{3'}$ die für R^3 angegebene Bedeutung hat oder für NO_2 , NH_2 oder NPG steht,

15

wobei PG für eine Schutzgruppe steht,

X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B. X ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten reagiert und vice versa,

5

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für >CHOH steht,

10

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV), oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd- und/oder Cu-Verbindungen genannt.

15

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen X bzw. Y seien genannt: Halogen, Hydroxy, CH_2Br , Mercapto, CHO, Li, MgHal, Sn- oder Borderivate.

20

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Indole der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vergleiche z.B. Ozaki et al., Heterocycles, 1999, 51, S. 727-731, Harvey et al., J. Chem. Soc. 1959, 473; Quadbeck et al., Hoppe-Seyler's Z. Physiolog. Chem. 297 (1954) 229; Chen et al., J. Org. Chem. 59 (1994), 3738).

25

Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formel (III) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vergleiche z.B. EP 580 550 A).

Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (II) mit (III) verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

30

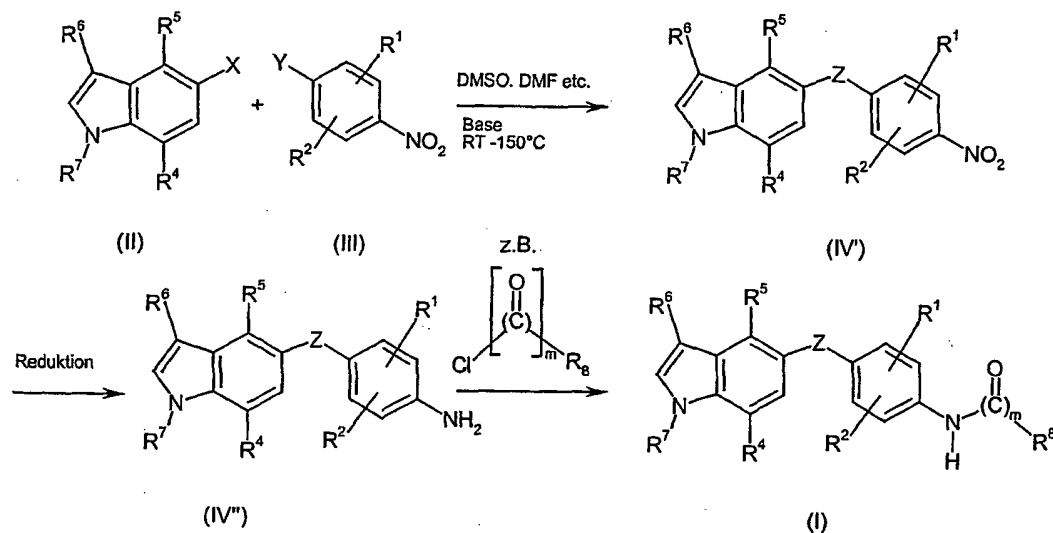
Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von -100°C bis 200°C, vorzugsweise zwischen -78°C und 150°C in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether etc.

5

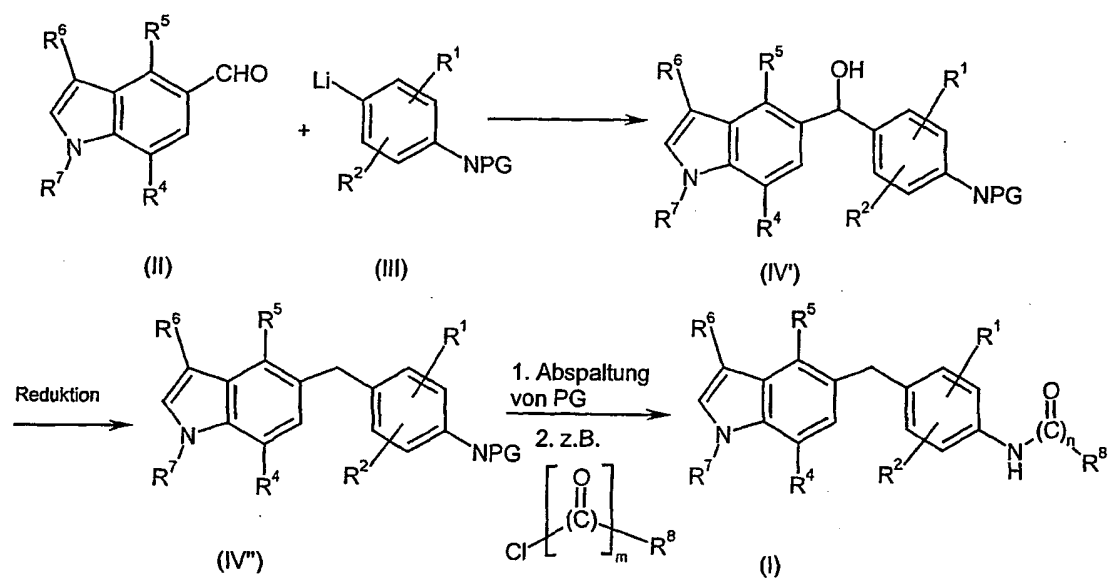
Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (II) und (III) auch Zwischenprodukte der Formeln (IV) oder (IV') entstehen, in denen z.B. der Substituent R^3 für eine Nitrogruppe steht oder Z für eine CHOH-Gruppe steht, die dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen zu den entsprechenden Amino-

10 gruppen bzw. Methylengrupen nach üblichen Methoden reduziert und anschließend nach üblichen Methoden mit Carbonsäuren oder Carbonsäure-Derivaten wie Estern, Anhydriden oder Halogeniden zu Amidverbindungen in der Formel (I) weiter umgesetzt werden können.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Verfahrensvariante (A)

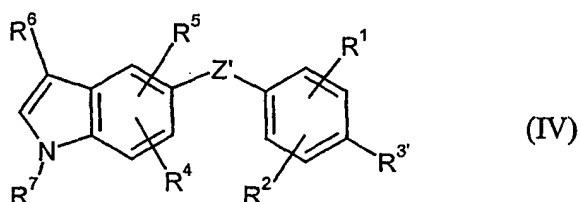
5

Verfahrensvariante (B)

Je nach Bedeutung der Substituenten R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen Bedeutungsumfang zu variieren.

Die bei der Umsetzung von (II) und (III) auftretenden Vorstufen bzw. Zwischenprodukte der Formel (IV) die im vorstehenden Formelschema mit (IV') und (IV'') gekennzeichnet sind, sind neu. Gegenstand dieser Anmeldung sind daher auch Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

5



in welcher

R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 und R^7 die oben für Formel (I) angegebene Bedeutung haben,

10

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für CHOH steht, und

$R^{3'}$ die für R^3 angegebene Bedeutung hat oder für NO_2 , NH_2 oder NPG steht, wobei PG für eine Schutzgruppe (Protective Group) steht,

15

mit der Maßgabe, dass

wenn Z' für CH_2 steht,

$R^{3'}$ nicht für NO_2 steht,

20

und dass wenn

Z' für CH_2 steht,

$R^{3'}$ für NH_2 steht,

R^1 und R^2 für $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ stehen,

R^4 und R^5 für H stehen und

25

R^6 für $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ substituiert mit Amino steht,

R^7 nicht für Wasserstoff steht.

Unter Schutzgruppen (Protective Groups; PG) werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs-, Zwischen- und/oder Endprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino- oder Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolämie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) und Herzinsuffizienz behandeln und eine postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Schmerzen, wie insbesondere zur Behandlung von Migräne.

Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung von Diabetes einsetzen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative
5 und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

10

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in-vitro durch den bekannten und im folgenden beschriebenen T 3 Promoter Assay- Zelltest prüfen:

15

Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2 Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon-regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem Thyroidhormon - responsiven Element (TRE) das aus zwei invertierten Palindromen von je 12 Bp und einem 8Bp Spacer besteht.

20

25

Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine, Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren, Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 % CO₂-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen
30 Puffers lysiert und sofort luminometrisch gemessen. Die EC₅₀-Werte jeder Verbindung werden berechnet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Beispiel	EC ₅₀ [nM]
3	15,4
16	57,5
17	23
18	495
19	570
22	4
2	71,5
4	4,9
24	23
5	4,6

5 Auch in dem in folgenden beschriebenen in-vivo Test zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

Testbeschreibung zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen:

10 Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, eingeteilt. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen beispielsweise in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, 15
20 aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum
5 ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler &
10 Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.
15

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianten auf Homogenität.
20

Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0,05$) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.
25

Am Versuchsende werden die Tiere gewogen und nach der Blutentnahme getötet. Zur Überprüfung auf potentielle cardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Substanz- einfluß werden die Herzen entnommen und gewogen. Ein Effekt auf das Herz-Kreislaufsystem kann durch eine signifikante Zunahme des Herzgewichtes festgestellt
30 werden. Als weiterer Parameter für die Substanzwirkung kann eine Körpergewichts-änderung herangezogen werden.

In analoger Weise können z.B. NMRI-Mäuse, ob-ob-Mäuse, Wistar-Ratten oder fa,fa-Zuckerratten als Versuchstiere für diesen Test Verwendung finden.

5 Ein weiterer in vivo-Test, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften zeigen, ist das Tiermodell der Cholesterin-gefütterten Ratte [A. Taylor et al., Molecular Pharmacology 52, 542-547 (1997); Z. Stephan et al., Atherosclerosis 126, 53-63 (1996)].

10 Weiterhin kann die cholesterinsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch an normocholesterolämischen Hunden durch orale Gabe der Testsubstanzen für 5-7 Tage überprüft werden.

15 Zur weiteren Untersuchung potentieller cardiovascularer Nebenwirkungen unter Substanzeinfluß kann unter anderem die Bestimmung der Expression der mRNA des "HCN2"-Ionenkanals ("hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel") in Maus- oder Ratten-Herzen herangezogen werden [vgl. auch: Trost et al., Endocrinology 141 (9), 3057-3064 (2000); Gloss et al., Endocrinology 142 (2), 544-550 (2001); Pachuki et al., Circulation Research 85, 498-503 (1999)]:

20

HCN2-Assay:

Die Quantifizierung der mRNA des "hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated"-Kationenkanals (HCN2) in Ratten-Herzen erfolgte mittels Echtzeit-PCR (TaqMan-PCR; Heid et al., Genome Res. 6 (10), 986-994). Hierzu wurde nach 25 Präparation der Herzen die Gesamt-RNA mittels RNeasy-Säulen (Fa. Qiagen) isoliert, mit DNase verdaut und anschließend in cDNA umgeschrieben (SUPERScript-II RT cDNA synthesis kit, Fa. Gibco). Die HCN2-mRNA-Bestimmung erfolgte auf einem ABI Prism 7700 Gerät (Fa. Applied Biosystems). Die 30 Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete: 5'-GGGAATCGACTCCGAGGTC-3' bzw. 5'-GATCTTGGTGAAACGCACGA-3',

die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-ACAAGACGGCCCGTGCCTACTACGC-TAMRA-3. Während der Polymerasekettenreaktion wird durch die 5'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase der Fluoreszenzfarbstoff FAM abgespalten und dadurch das vorher gequenchte Fluoreszenzsignal erhalten. Als sog. "threshold cyle" (Ct-Wert) wurde die Zyklenzahl aufgezeichnet, bei dem die Fluoreszenzintensität 10 Standardabweichungen über der Hintergrund-Fluoreszenz lag. Die hierdurch berechnete relative Expression der HCN2-mRNA wurde anschließend auf die Expression des ribosomalen Proteins L32 normiert.

Auf analoge Weise kann dieser Assay auch mit Mäuse-Herzen durchgeführt werden. Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete in diesem Falle 5'-CGAGGTGCTGGAGGAATACC-3' bzw. 5'-CTAGCCGGTCAATAGCCACAG-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-CATGATGCGGCGTGCCTTTGAG-TAMRA-3.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in

Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

5 Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

10 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

15 Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

20 Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

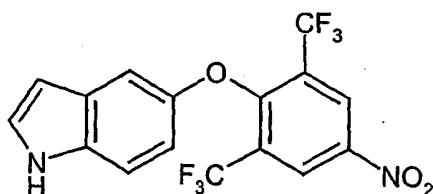
25 Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, 30 Angiotensin-II-Rezeptor-antagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhi-

bitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

- 5 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich.

Ausführungsbeispiele (Ausgangsverbindungen)**Beispiel I****5-[4-Nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-indol**

5



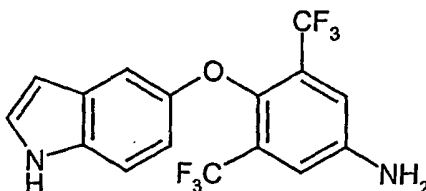
3 g (22,5 mmol) 5-Hydroxyindol werden mit 6,61 g (22,5 mmol) 2,6-Bistrifluor-
methyl-4-nitrochlorbenzol und 3,43 g Kaliumcarbonat (24,8 mmol) in 250 ml DMSO
10 gelöst und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Man verdünnt mit Wasser und Ethylecetat,
extrahiert die organische Phase 3 mal mit Natriumchloridlösung, trocknet über
Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Rei-
nigung (Toluol/Cyclohexan = 1:1) ergibt 4,98 g (56 %) 5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoro-
methyl)phenoxy]-1H-indol.

15

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 6,32, m, 1H; 6,80, dd, 1H; 6,88, m 1H; 7,36, m 2H;
8,86, s, 2H; 11.15, s, 1H.

Beispiel II**4-[1H-indol-5-yloxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin**

20



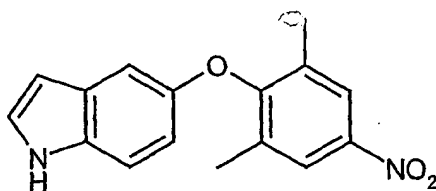
2 g (5,1 mmol) 5-[4-Nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]1H-indol werden in
25 250 ml Ethylacetat gelöst und mit 200 mg Pd/Kohle (10 %) bei 4 bar hydriert. Man

saugt über Kieselgur ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 1,84 g (99 %) 4-[1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin.

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 6,00, s, 2H; 6,30, s, 1H; 6,66, m 2H; 7,22, s, 2H;
7,28, m, 2H; 11.00, s, 1H.

Beispiel III

5-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)-1H-indol

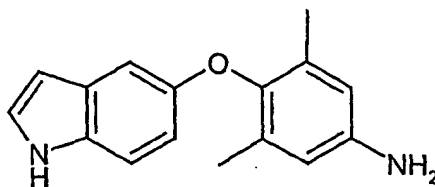


2,3 g (17,27 mmol) 5-Hydroxyindol werden mit 3,21 g (17,27 mmol) 2,4-Dimethyl-3-chlornitrobenzol und 11,26 g Cäsiumcarbonat (34,55 mmol) in 200 ml DMSO gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Wasser und Ethylacetat, extrahiert die organische Phase 3 mal mit Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 2,63 g (54 %) 5-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)-1H-indol.

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 6,30, m, 1H; 6,72, m, 2H; 7,32, m 2H; 8,12, s 2H; 11,09, s, 1H.

Beispiel IV

4-(1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethylanilin

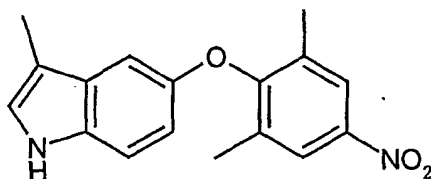


2,61 g (9,25 mmol) 5-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)1H-indol werden in 100 ml Ethylacetat mit 261 mg Pd auf Kohle (10 %) 2 Stunden bei 3 bar hydriert. Man filtriert über Kieselgur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 2,33 g (99 %) 4-[1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethylanilin.

$R_f = 0,49$ (Toluol/Ethylacetat = 4:1)

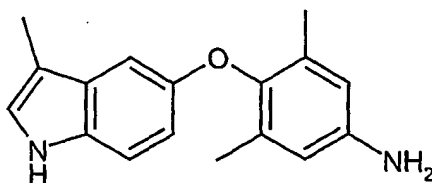
Beispiel V

5-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenoxy)-3-methyl-1H-indol



440 mg (3 mmol) 3-Methyl-1H-indol-5-ol, 567 mg (3 mmol) 2,6-Dimethyl-4-nitrochlorbenzol und 460 mg (3,3 mmol) Kaliumcarbonat werden in 15 ml DMSO gelöst 48 Stunden bei 125°C gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mit Dichlormethan und 3 mal mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten, organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung ergibt 333 mg (37 %) 5-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenoxy)-3-methyl-1H-indol.

400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 2,12, s, 3H; 2,20, s, 6H; 6,68, m, 2H; 7,11, m, 1H; 7,29, d, 1H; 8,12, s 2H; 10,73, s, 1H.

Beispiel VI3,5-Dimethyl-4-[3-methyl-1H-indol-5-yl]oxy]anilin

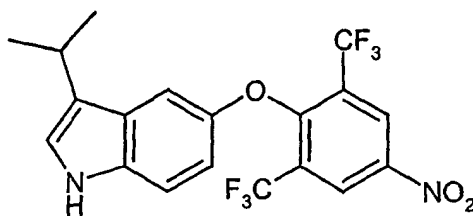
5

510 mg (1,72 mmol), 5-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenoxy)-3-methyl-1H-indol werden mit 510 mg Pd/C (10 %) in 150 ml Ethylacetat 2 Stunden bei 3 bar Wasserstoff hydriert. Man verdünnt mit THF, filtriert über Kieselgur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 458 mg (99 %) 3,5-Dimethyl-4-[(3-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin.

10

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 1,92, s, 6H; 2,10, s, 3H; 4,81, s, 2H; 6,32, s, 2H; 6,60, m, 2H; 7,05, s, 1H; 7,21, d, 1H; 10,59, s, 1H.

15

Beispiel VII3-Isopropyl-5-(4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)-phenoxy)-1H-indol

20

346,0 mg (1,97 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropyl-indol werden in 4 ml Dimethylsulfoxid gelöst, 300,18 mg (2,17 mmol) Kaliumcarbonat fest eingetragen und danach 579,63 mg (1,97 mmol) 2,6-Bis-trifluormethyl-4-nitro-chlorbenzol innerhalb einer Stunde langsam hinzugefügt. Unmittelbar danach wird der Ansatz in 20 ml Wasser und 30 ml Essigester verteilt; die Essigesterphase abgetrennt und noch dreimal mit

25

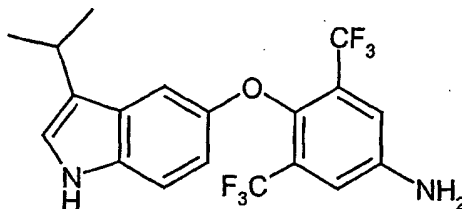
Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden zweimal mit Koch-

salzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zu einem Öl eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in 4 ml Cyclohexan/Essigester (9:1) gelöst, auf 200 ml trockenes SiO₂ aufgetragen und anschließend mit Cyclohexan in Gradientenmodus unter Zusatz von Essigester eluiert.

5

Ausbeute: 6,48 mg (75,8 %)
R_f: 0,23 (Cyclohexan:Essigester = 9:1)
HPLC: rt (%) = 5,28 (98,9); 1 %ige HClO₄/Acetonitril

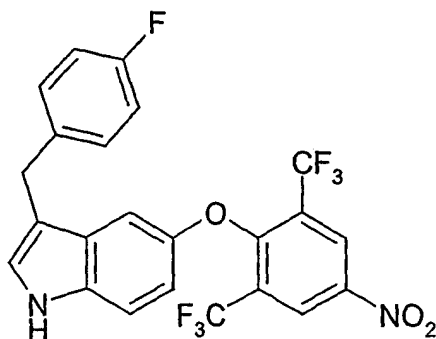
10

Beispiel VIII**4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin**

15 648,0 mg (1,5 mmol) 3-Isopropyl-5-(4-nitro-2,6-bis(trifluoro-methyl-phenoxy)-1H-indol werden in 14 g Ethanol p.a. gelöst, mit 210 mg Palladium auf Aktivkohle (5 %ig) versetzt und 42 Stunden bei hydrostatischem Wasserstoff-Druck hydriert. Der Palladium-Katalysator wird über SiO₂ abgesaugt, mit Ethanol nachgewaschen und zu einem Öl eingeeengt. Das Rohprodukt wird in ca. 50 ml Toluol gelöst, auf ca.
20 200 ml trockenes Kieselgel aufgetragen und zunächst mit 490 ml Toluol/10 ml Essigester-Gemisch und anschließend mit 480 ml Toluol/20 ml Essigester-Gemisch eluiert. Das Eluat wird eingeeengt, mit wenig Dichlormethan gelöst und wieder eingeeengt, wobei teilweise Kristallisation einsetzt.

25

Ausbeute: 467 mg (76,9 %)
R_f: 0,43 (Toluol:Essigester = 9:1)
HPLC: rt (%) = 4,86 (99,36);
1 %ige HClO₄/Acetonitril

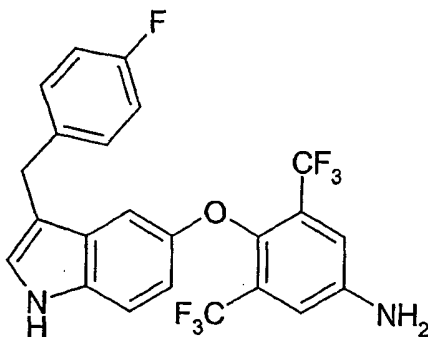
Beispiel IX3-(4-Fluorobenzyl)-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-indol

5

100 mg (0.41 mmol) 3-(4-Fluorobenzyl)-1H-indol-5-ol werden in 5 ml DMSO gelöst, bei Raumtemperatur mit 63 mg (0.46 mmol) Kaliumcarbonat und dann mit 121 mg (0.41 mmol) 2-Chlor-5-nitro-1,3-bis(trifluoromethyl)benzol versetzt. Man rührt 5 h bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird auf ges. Ammoniumchlorid-Lösung gegeben, 3mal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird durch Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat=10:1) gereinigt. Man erhält 140 mg (62 %) 3-(4-Fluorobenzyl)-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)-phenoxy]-1H-indol.

15

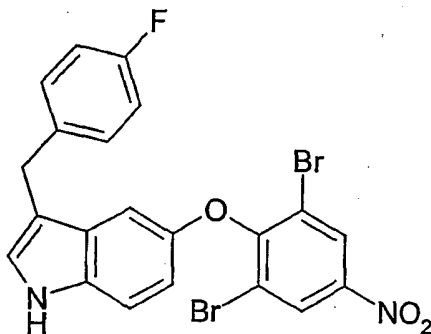
300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 3.95, s, 2H; 6.46, d, 1H; 6.87, m, 5H; 7.10, m, 2H; 7.96, s, breit, 1H; 8.80, s, 2H.

Beispiel X4-{[3-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin

- 5 331 mg (1.57 mmol) Zinndichloridihydrat werden zu 5 ml konz. HCl gegeben und auf ca. 50°C erhitzt. Dann werden 122 mg (0.245 mmol) 3-(4-Fluorobenzyl)-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-1*H*-indol auf einmal hinzugegeben. Die Suspension wird über Nacht auf ca. 70°C erhitzt. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben, mit 1N NaOH alkalisch gestellt, 2 mal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 1 mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, einrotiert und im Vakuum getrocknet.
- 10

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 3.95, s, 2H; 4.00, s, breit, 2H; 6.45, d, 1H; 6.84, m, 4H; 7.12, m, 6H; 7.88, s, breit, 1H.

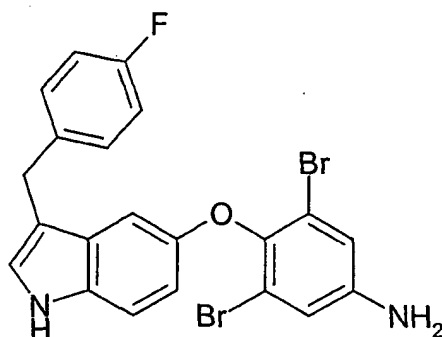
15

Beispiel XI5-(2,6-Dibromo-4-nitrophenoxy)-3-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indol

- 100 mg (0.41 mmol) 3-(4-Fluorobenzyl)-1H-indol-5-ol werden in 5 ml DMSO gelöst, bei Raumtemperatur mit 63 mg (0.46 mmol) Kaliumcarbonat und dann mit 124 mg (0.41 mmol) 2-Fluor-5-nitro-1,3-dibrombenzol versetzt. Man rührt 5 h bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird auf ges. Ammoniumchlorid-Lösung gegeben, 3 mal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 1 mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird durch Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat=10:1) gereinigt. Man erhält 142 mg (62 %) 5-(2,6-Dibromo-4-nitrophenoxy)-3-(4-fluorobenzyl)-1H-indol.
- 300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 4.02, s, 2H; 6.60, d, 1H; 6.93, m, 4H; 7.18, m, 2H; 7.35, d, 1H; 8.02, s, breit, 1H; 8.53, s, 2H.

Beispiel XII

3,5-Dibromo-4-{[3-(4-fluorobenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}anilin

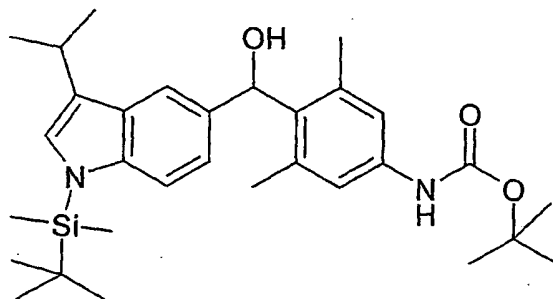


- 320 mg (1.42 mmol) Zinndichloriddihydrat werden zu 5 ml konz. HCl gegeben und auf ca. 50°C erhitzt. Dann werden 123 mg (0.245 mmol) 5-(2,6-Dibromo-4-nitrophenoxy)-3-(4-fluorobenzyl)-1H-indol auf einmal hinzugegeben. Die Suspension wird über Nacht auf ca. 70°C erhitzt. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben, mit 1N NaOH alkalisch gestellt, 2 mal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 1 mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, einrotiert und im Vakuum getrocknet.

300MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 3.71, s, breit, 2H; 3.92, s, 2H; 6.62, d, 1H; 6.89, m, 6H; 7.18, m, 3H; 7.87, s, breit, 1H.

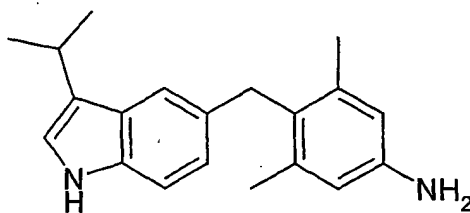
Beispiel XIII

5 *tert*-Butyl-4-[(1-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1*H*-indol-5-yl})(hydroxy)-methyl]-3,5-dimethylphenylcarbamate



10 0,87 ml Methyllithium (1.6M in Diethylether, 1.39 mmol) werden in 1 ml Ether vorgelegt und mit 400 mg (1.33 mmol) *tert*-Butyl 4-bromo-3,5-dimethylphenylcarbamate (gelöst in 0.53 ml Ether) bei -78 °C versetzt. Man rührt 20 min. 0.94 ml *tert*-Butyllithium (1.7M in Pentan, 1.59 mmol) werden langsam zugeben und die Reaktionsmischung 30 min bei -78 °C gerührt. Dann wird eine Lösung aus 321 mg (1.07 mmol) 1-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1*H*-indole-5-carbaldehyd in 15 0.5 ml Ether zugetropft und 1,75 h bei -78°C nachgerührt. Man entfernt das Kältebad und gibt NH_4Cl -Lösung zu. Man gießt auf Diethylether und wäscht mit gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 46 mg (13 %) *tert*-Butyl 4-[(1-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1*H*-indol-5-yl})(hydroxy)-methyl]-3,5-dimethylphenylcarbamate. 20

$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/Ethylacetat=3:1)

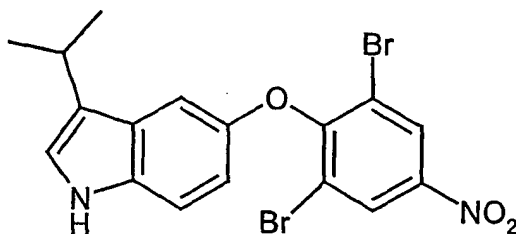
Beispiel XIV**4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)methyl]-3,5-dimethylanilin**

- 5 Eine Lösung von 41 mg (0.078 mmol) *tert*-Butyl-4-[(1-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl)(hydroxy)methyl]-3,5-dimethylphenylcarbamate in 1 ml Dichlormethan wird bei 0°C innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 55 mg (0.47 mmol) Triethylsilan und 1 mg Trimethylsilyltriflat in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 30 min bei 0°C und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf
- 10 NaHCO₃-Lösung, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat und rotiert ein. Das erhaltene Rohprodukt wird über Nacht in 10 ml 10 %ige Trifluoressigsäure in Dichlormethan gerührt. Man neutralisiert mit NaHCO₃-Lösung, trocknet die organische Phase und rotiert ein. Man erhält 11 mg 4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)methyl]-3,5-dimethylanilin.

15

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.30, d, 6H; 2.26, s, 6H; 3.11, hept., 1H; 4.12, s, 2H; 5.71, s, breit, 2H; 6.66, dd, 1H; 6.92, s, 1H; 7.02, s, 2H; 7.20, m, 2H; 7.78, s, breit, 1H.

20

Beispiel XV**3-Isopropyl-5-(4-nitro-2,6-dibrom-phenoxy)-1H-indol**

546,7 mg (3,12 mmol) 5-Hydroxy-3isopropyl-indol werden in Anlehnung an die Vorschrift des Beispiels VII in Dimethylsulfoxid mit 932,5 mg (3,12 mmol) 2,6-

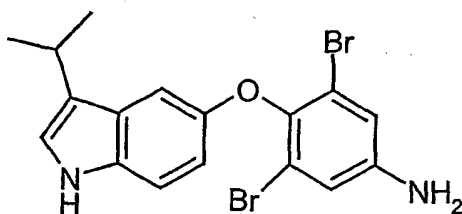
Dibrom-4-nitro-fluorbenzol und 474,3 mg (3,43 mmol) Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden umgesetzt. Die chromatographische Reinigung des Rohprodukts erfolgt mit Cyclohexan/Essigester (von 9,5 : 0,5 bis 9:1).

- 5 Ausbeute: 1056,6 mg (73,3 %)
Rf: 0,47 (Cyclohexan : Essigester = 8:2)
MS (EI): 454 ($[M+H]^+$, 44 %)

- 10 NMR (300 MHz, CD_3): δ =1,3 (d, 6H); 3,09 (quin, 1H); 6,77 (dd, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,89 (breites s, 1H); 8,51 (s, 2H) ppm.

Beispiel XVI

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dibrom-phenylamin

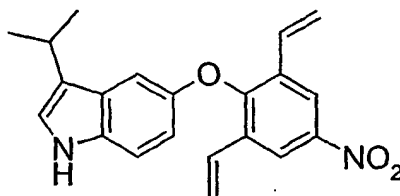


- 15 Zu einer Lösung von 0,51 g (1,13 mmol) Indolderivat aus Beispiel XV in 10 ml Dimethylformamid und 1,0 ml Wasser gibt man 1,32 g (5,67 mmol) Zinn (II)-chlorid Dihydrat und rührt 3 Stunden bei 50°C. Anschließend wird die Reaktionslösung nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und viermal mit Essigester
- 20 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, einmal mit Kochsalzlösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mittels Toluol/Essigester (9:1) durch Chromatographie gereinigt.
- 25 Ausbeute: 0,346 g (69,6 %)
Rf: 0,58 (Toluol : Essigester = 8:2)
MS (ESI): 425 ($[M+H]^+$, 100 %)

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ =1,21 (d, 6H); 2,97 (quin, 1H); 5,55 (breites s, 2H); 6,61 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H); 6,9 (s, 2H); 7,04 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 10,68 (s, 1H) ppm.

5 **Beispiel XVII**

3-Isopropyl-5-(4-nitro-2,6-divinyl-phenoxy)-1H-indol



500 mg (1,10 mmol) Indol-derivat aus Beispiel XV werden in 33 ml Toluol gelöst, 1745,7 mg (5,51 mmol) Tributyl-vinyl-stannan und 508,9 mg (0,44 mmol) Tetrakis -
10 (triphenylphosphin) - palladium hinzugegeben. Die Lösung wird unter Argon 20 Stunden lang unter Rückfluss gekocht; danach wird abgekühlt und die Reaktionslösung auf 200 ml trockenes Kieselgel aufgetragen. Es wird mit 1000 ml Toluol, 500 ml Toluol/Essigester (9:1) eluiert und die gewünschten Fraktionen i. Vak. eingengt.

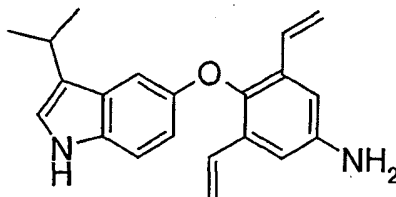
15

Ausbeute: 321,4 mg (80,9 %)

Rf: 0,65 (Toluol : Essigester = 9:1)

MS (EI): 348 ($[M]^+$, 64 %)

20 NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =1,27 (d, 6H); 3,02 (quin, 1H); 5,32 (d, 2H); 5,86 (d, 2H); 6,73 (dd, 1H); 6,83-6,91 (m, 3H); 6,95 (d, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,82 (breites s, 1H); 8,41 (s, 2H) ppm.

Beispiel XVIII**4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-divinyl-phenylamin**

- 5 In Anlehnung an die Vorschrift des Beispiels XVI werden 100 mg (0,29 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XVII in 2 ml DMF und 0,2 ml Wasser mit 323,8 mg (1,44 mmol) Zinn (II)-chlorid Dihydrat über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

- 10 Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Essigester (9,5 : 0,5).

Ausbeute: 70,6 mg (77,2 %)

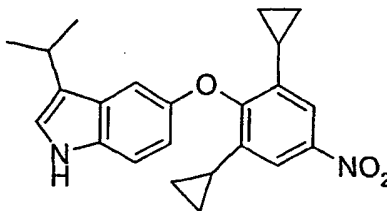
Rf: 0,38 (Toluol : Essigester = 9:1)

MS (ESI): 319 ($[M+H]^+$, 100 %)

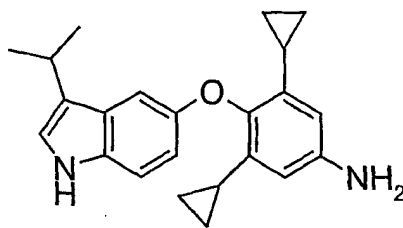
15

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ =1,27 (d, 6H); 3,04 (quin, 1H); 3,67 (breites s, 2H); 5,11 (dd, 2H); 5,65 (dd, 2H); 6,72-6,91 (mm, 5H); 6,90 (s, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,75 (breites s, 1H) ppm.

20

Beispiel XIX**3-Isopropyl-5-(4-nitro-2,6-dicyclopropyl-phenoxy)-1H-indol**

- 102,2 mg (0,29 mmol) Divinyl-derivat aus Beispiel XVII werden unter Argon (nicht Argonstrom) mit 30 ml (30,0 mmol) Diazomethan-Diethylether-Lösung (hergestellt aus Diazald) bei 0°C versetzt. Nach Anstieg auf Raumtemperatur läßt man den Ansatz 2 Tage stehen und anschließend vertreibt man Diazomethan im Argonstrom. Der verbliebene Rückstand wird in 30 ml Xylol gelöst und 2,5 Stunden unter Rückfluss (Badtemperatur: 160°C) gekocht. Nach Aufkonzentrieren der Xylol-lösung wird der Rückstand in Toluol gelöst und auf 100 ml trockenes Kieselgel aufgetragen. Man eluiert mit 500 ml Toluol und engt bis zur Trockene ein.
- 5
- 10 Ausbeute: 70,8 mg (64,1 %)
- MS (DCI): 394 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)
- HPLC: rt (%) = 5,64 (93,1 %)
- 0,01 mol. H_3PO_4 /Acetonitril
- Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)
- 15 Fluss 0,75 ml/Min, 210 nm.

Beispiel XX**4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dicyclopropyl-phenylamin**

- Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XVI aus 70,0 mg (0,19 mmol) Nitroverbindung des Beispiels XIX mit 0,21 g (0,93 mmol) Zinn (II)-chlorid Dihydrat 2 Stunden lang bei 40°C und 1 Stunde bei 55°C. Das Rohprodukt (60,6 mg) wird an einer YMC-Polyamin II-Säule mit tert.-Butyl-methylether/Methanol (97,5 : 2,5) bei einem Fluss von 20 ml/Min. chromatographiert.
- 20
- 25

Ausbeute: 45,0 mg (69,1 %)

MS (ESI): 347 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: rt (%) = 4,76 (99,7 %)

tert.-Butylmethylether/Methanol (95:5)

YMC-Polyamin II-Säule 5 μ m

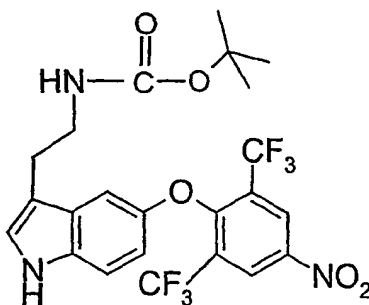
5 (250 x 4 mm), 210 nm

Fluss 1 ml/Min.

Beispiel XXI

3-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-ethyl)-5-(4-nitro-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-

10 1H-indol



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VII aus 643, 7 mg (1,7 mmol) 1,3-Bis-(2- tert.-butoxycarbonyl)-3-aminoethyl-5-hydroxy-indolin und 499,3 mg (1,7 mmol) 2,6-Bis-trifluormethyl-4-nitro-chlorbenzol in 6 ml Dimethylsulfoxid in Gegenwart von 258,6 mg (1,87 mmol) Kaliumcarbonat, wobei Rearomatisierung des Indolins unter Abspaltung der tert.-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe am Indolstickstoff stattfindet.

Ausbeute: 410,5 mg (44,6 %)

20 MS (DCI): 551 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

Rf: 0,64 (Toluol:Essigester = 8:2)

HPLC: rt (%) = 5,17 (98,6 %)

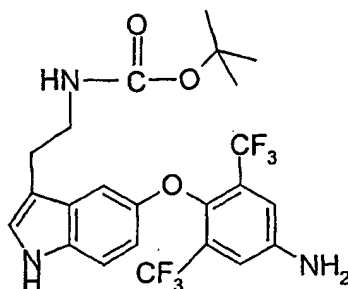
1 %-ige HClO₄/Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

25 Fluss 0,75 ml/Min, 210 nm.

Beispiel XXII

3-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-ethyl)-5-(4-amino-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol



- 5 In Anlehnung an die Vorschrift des Beispiels VIII werden 396,2 mg (0,74 mmol) Nitroverbindung des Beispiels XXI mit 80 mg 10 %-igem Palladium auf Aktivkohle in 30 ml Ethanol 2 Tage mit Wasserstoff hydriert. Danach wird die Hydrierlösung über 15 ml Kieselgel abgesaugt, mit Ethanol nachgespült und i. Vak. konzentriert. Nach Auflösen des Konzentrates in 20 ml Toluol erfolgt die Reinigung durch
- 10 Chromatographie am 250 ml Kieselgel mit Toluol unter Zusatz von Essigester.

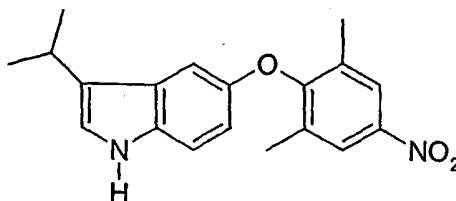
Ausbeute: 371 mg (97,6 %)

Rf: 0,28 (Toluol : Essigester = 8:2)

MS (ESI): 387 ($[M+H]^+$, 100 %)

15

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =1,43 (s, 9H); 2,82 (t, 2H); 3,38 (m, 2H); 4,0 (breites s, 2H); 4,56 (breites s, 1H); 6,75 (dd, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,15 (s, 2H); 7,22 (d, 1H); 7,9 (s, 1H) ppm.

Beispiel XXIII3-Isopropyl-5-(4-nitro-2,6-dimethyl-phenoxy)-1H-indol

5 11,44 g (58,76 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropyl-indol werden in 350 ml DMSO gelöst, 8,93 g (64,63 mmol) Kaliumcarbonat fest eingetragen und anschließend 9,94 g (58,76 mmol) 3,5-Dimethyl-4-fluornitrobenzol hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 Stunden bei 100°C unter Argon gerührt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 100 ml Ethylacetat und 600 ml H₂O hinzugefügt; nach Phasentrennung wird
10 Ethylacetat abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingengt.

15 Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mittels Cyclohexan/Ethylacetat (10:1) gereinigt.

Ausbeute: 11,96 g (62,8 %)

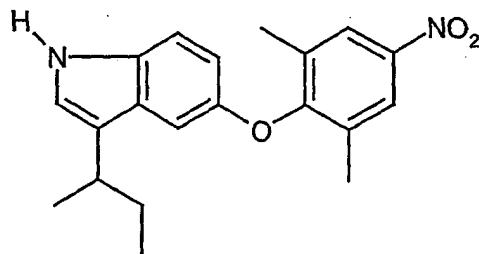
MS (DCI): 342 ([M+NH₄]⁺, 100 %)

R_f = 0,26 (Cyclohexan : Ethylacetat = 8:2)

20

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,28 (d, 6H); 2,24 (s, 6H); 3,05 (quin, 1H), 6,72 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,99 (d, 1H), 7,27 (d, 1H); 7,87 (s, 1H), 8,03 (s, 2H).

25 Die folgenden Verbindungen (Beispiele XXIV und XXV) werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXIII hergestellt:

Beispiel XXIV**3-sec-Butyl-5-(4-nitro-2,6-dimethyl-phenoxy)-1H-indol**

5 Reaktanden:

5 g (26,42 mmol) 5-Hydroxy-3-sec-butyl-indol

8,94 g (52,84 mmol) 3,5-Dimethyl-4-fluornitrobenzol

4,02 g (29,06 mmol) Kaliumcarbonat

in 60 ml DMSO

10

Ausbeute: 2,27 g (22,7 %)

MS (LC-Methode, ES⁺): 339 ([M+H]⁺, 100 %)

R_f = 0,43 (Cyclohexan: Ethylacetat = 8:2)

HPLC rt = 5,80 (89,2 %)

15

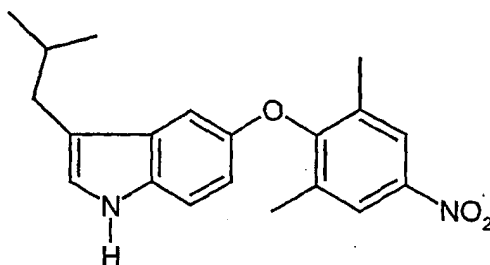
0,01 mol H₃PO₄/Acetonitril

Kromasil C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min, 210 nm

Beispiel XXV

20

3-Isobutyl-5-(4-nitro-2,6-dimethyl-phenoxy)-1H-indol

Reaktanden:

5 g (22,84 mmol) 5-Hydroxy-3-Isobutyl-indol

3,86 g (22,84 mmol) 3,5-Dimethyl-4-fluornitrobenzol

3,47 g (25,12 mmol) Kaliumcarbonat

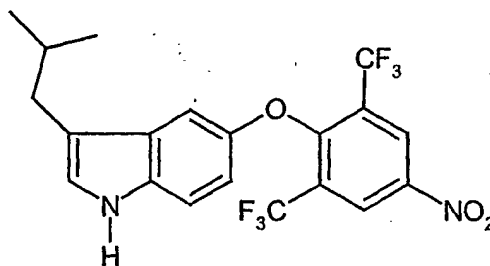
in 100 ml DMSO

5 Ausbeute: 4 g (51,7 %)

$R_f = 0,28$ (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

Beispiel XXVI

3-Isobutyl-5-(4-nitro-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol



10

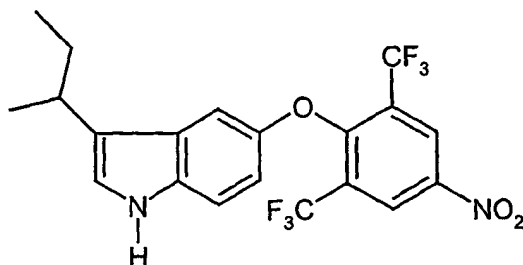
2,0 g (10,57 mmol) 5-Hydroxy-3-isobutyl-indol werden in 20 ml DMSO gelöst,
1,61 g (11,62 mmol) Kaliumcarbonat fest eingetragen und danach 2,79 g
(9,50 mmol) 2,6-Bis-trifluormethyl-4-nitro-chlorbenzol portionsweise eingetragen.

15 Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit Wasser und Ethyl-
acetat verdünnt, die Ethylacetat-Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch drei-
mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Koch-
salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsver-
dampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mittels
20 Cyclohexan/Ethylacetat (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,583 g (12,4 %)

$R_f = 0,76$ (Toluol : Ethylacetat = 4:1)

25 Die folgenden Verbindungen (Beispiele XXVII bis XXXI) werden in Analogie zur
Vorschrift des Beispiels XXVI hergestellt:

Beispiel XXVII3-sec-Butyl-5-(4-nitro-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol

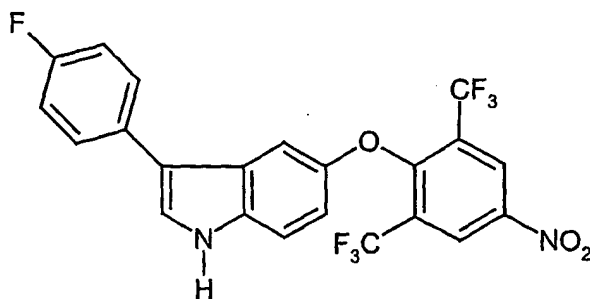
Reaktanden:

- 5 2,09 g (8,9 mmol) 5-Hydroxy-3-sec-butyl-indol
 1,3 g (4,45 mmol) 2,6-Bis-trifluormethyl-4-nitro-chlorbenzol
 1,35 g (9,79 mmol) Kaliumcarbonat
 in 20 ml DMSO

- 10 Ausbeute: 1,38 g (80,2 %)
 $R_f = 0,4$ (Cyclohexan : Ethylacetat = 4:1)
 MS (EI): 446 (M^+ , 30 %)
 HPLC: $rt = 5,54$ (80,2 %)
 0,01 mol H_3PO_4 /Acetonitril
- 15 Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)
 Fluss: 0,75 ml; 210 nm

Beispiel XXVIII3-(4-Fluorphenyl)-5-(4-nitro-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol

20



Reaktanden:

250 mg (1,10 mmol) 5-Hydroxy-3-(4-fluorphenyl)-indol

320 mg (1,20 mmol) 2,6-Bis-trifluormethyl-4-nitro-chlorbenzol

170 mg (1,21 mmol) Kaliumcarbonat

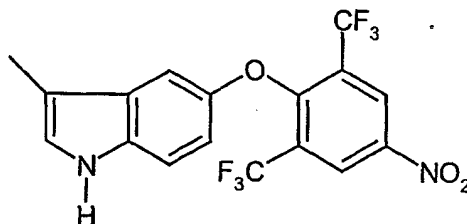
5 in 6 ml DMSO

Ausbeute: 135 mg (25,3 %)

MS (EI): 484 ($[M^+]$, 100 %) $R_f = 0,27$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:2)10 HPLC $rt = 5,24$ (93,6 %)0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

15 **Beispiel XXIX**3-Methyl-5-(4-nitro-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol

Reaktanden:

20 960 mg (6,51 mmol) 5-Hydroxy-3-methyl-indol

1,91 g (6,51 mmol) 2,6-Bis-trifluormethyl-4-nitro-chlorbenzol

990 mg (7,17 mmol) Kaliumcarbonat

in 15 ml DMSO

25 Ausbeute: 554 mg (20,6 %)

MS (LC-Methode, ES⁻): 403 ($[M-H]^-$, 100 %)HPLC $rt = 4,99$ (97,9 %)0,01 mol H_3PO_4 /Acetonitril

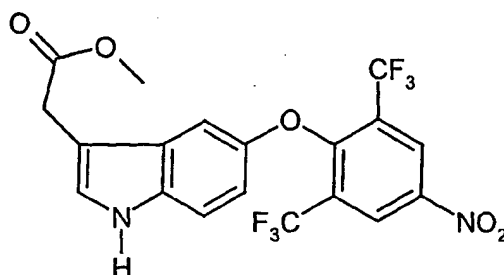
Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

$R_f = 0,25$ (Cyclohexan : Ethylacetat = 8:2)

5 **Beispiel XXX**

3-(Methoxycarbonylmethyl)-5-(4-nitro-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol



10 **Reaktanden:**

1,00 g (4,87 mmol) 5-Hydroxy-3-(methoxy-carbonylmethyl)-indol

0,715 g (2,43 mmol) 2,6-Bis-trifluormethyl-4-nitro-chlorbenzol

0,74 g (5,36 mmol) Kaliumcarbonat

in 10 ml DMSO

15

Ausbeute: 1,18 g (50,7 %)

MS (EI): 462 ($[M]^+$, 49 %)

HPLC $rt = 4,87$ (97,1 %)

0,01 mol H_3PO_4 /Acetonitril

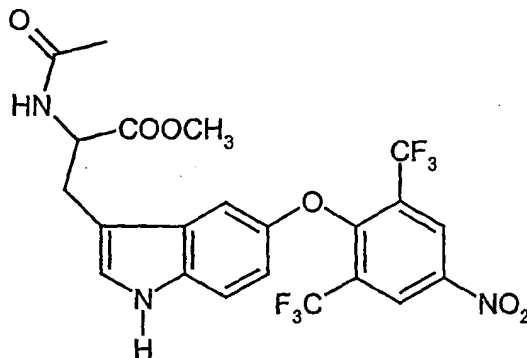
20

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

Beispiel XXXI

2-Acetylamino-3-[5-(4-nitro-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol-3-yl]-
propionsäuremethylester (DL)



5 Reaktanden:

0,5 g (1,81 mmol) DL-N-Acetyl-5-hydroxy-tryptophan-methylester

0,265 g (0,903 mmol) 2,6-Bis-trifluormethyl-4-nitro-chlorbenzol

0,28 g (1,99 mmol) Kaliumcarbonat

in 9 ml DMSO

10

Ausbeute: 0,25 g (22,7 %)

MS (ESI): 534 ($[M+H]^+$, 35 %)

HPLC $t_r = 4,56$ (87,4 %)

0,5 %ige $HClO_4$ /Acetonitril

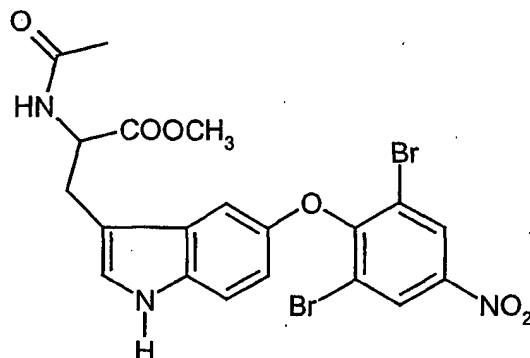
15

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min., 210 nm

Beispiel XXXII

2-Acetylamino-3-[5-(4-nitro-2,6-dibrom-phenoxy)-1H-indol-3-yl]-propionsäure-methylester (DL)



- 5 Reaktanden:
 1,00 g (3,60 mmol) DL-N-Acetyl-5-hydroxy-tryptophan-methylester
 1,08 g (3,60 mmol) 2-Fluor-5-nitro-1,3-dibrombenzol
 0,55 g (3,96 mmol) Kaliumcarbonat
 in 30 ml DMSO

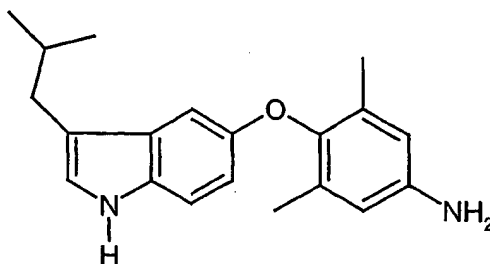
10

Ausbeute: 1,7 g (76 %)
 MS (LC-Methode, ES⁺): 556 ([M+H]⁺, 100 %)
 R_f = 0,63 (Dichlormethan/Methanol = 9:1)

- 15 300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) : 1,96 (s, 3H); 3,22 (d, 2H); 3,69 (s, 3H); 4,9 (sext, 1H);
 5,96 (d, 1H); 6,74 (dd, 1H); 6,88 (d, 1H); 7,01 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 8,15 (breites s,
 1H); 8,53 (s, 2H).

Beispiel XXXIII

- 20 4-(3-Isobutyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenylamin



4,0 g (11,82 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXV werden in 80 ml Methanol/Ethanol (1:1) gelöst, mit 210 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) versetzt und über Nacht bei 3 bar mit Wasserstoff hydriert. Der Palladium-Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt, mit Ethanol nachgewaschen und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0,151 g (78,4 %)

MS (DCI): 309 ($[M+H]^+$, 100 %)

$R_f = 0,32$ (Toluol : Acetonitril = 9:1)

HPLC $rt = 3,86$ (95,9 %)

0,01 mol H_3PO_4 /Acetonitril

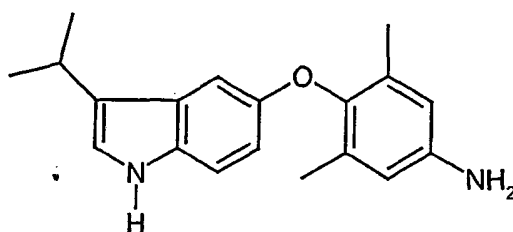
Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

Die folgenden Verbindungen (Beispiele XXXIV bis XL) werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXIII hergestellt:

Beispiel XXXIV

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenylamin



Reaktanden:

11,95 g (36,85 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXXIII

550 mg Palladium/Aktivkohle (10 %ig)

500 ml Methanol/Ethanol-Gemisch

3 bar, Wasserstoff

Ausbeute: 10,75 g (97,9 %)

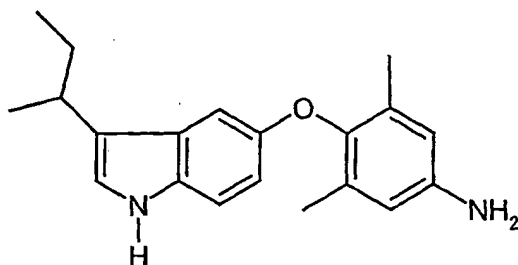
MS (DCI): 295 ($[M+H]^+$, 100 %)

$R_f = 0,36$ (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

5 HPLC $rt = 4,15$ (98,9 %)
0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril
Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

10 **Beispiel XXXV**

4-(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenylamin



15 Reaktanden:

1,67 g (4,935 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXIV

167 mg Palladium/Aktivkohle (10 %)

in 395 ml Ethanol

3 bar, Wasserstoff

20

Ausbeute: 1,522 (100 %)

MS (ESI): 309 ($[M+H]^+$, 47 %)

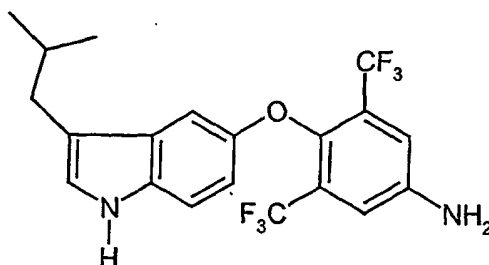
HPLC $rt = 4,26$ (86,5 %)

0,5 %ige $HClO_4$ /Acetonitril

25

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml; 210 nm

Beispiel XXXVI**4-(3-Isobutyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin**

5

Reaktanden:

0,583 g (1,31 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXVI

58 mg Palladium/Aktivkohle (10 %ig)

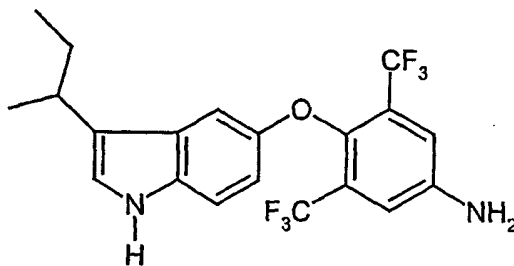
in 100 ml Methanol

10 3 bar, Wasserstoff

Ausbeute: 543 mg (99,9 %)

 $R_f = 0,58$ (Toluol : Ethylacetat = 4:1)

15

Beispiel XXXVII**4-(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin**

Reaktanden:

20 1,08 g (2,42 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXVII

101 mg Palladium/Aktivkohle (10 %ig)

in 36 ml Ethanol p.a.

3 bar, Wasserstoff

Ausbeute: 0,869 g (89,5 %)

MS (ESI): 417 ($[M+H]^+$, 100 %)

5 HPLC rt = 5,08 (89,5 %)

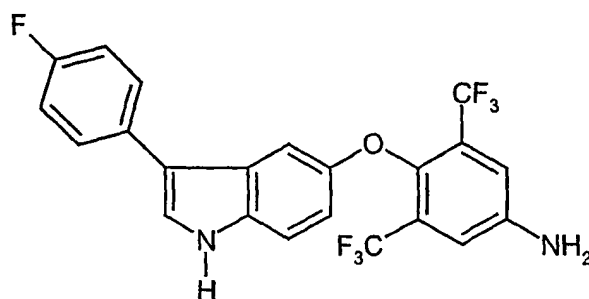
0,5 % HClO_4 /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

10 **Beispiel XXXVIII**

4-[3-(4-Fluorphenyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin



15 Reaktanden:

100 mg (0,206 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXVIII

100 mg Palladium/Aktivkohle (10 %ig)

in 10 ml Ethanol

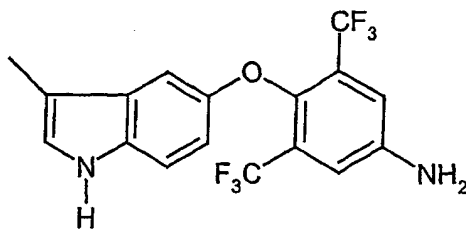
3 bar, Wasserstoff

20 Ausbeute: 38,8 mg (39,6 %)

MS (ESI): 455 ($[M+H]^+$, 100 %)

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 4,07 (breites s, 2H); 6,78 (dd, 1H); 7,04 – 7,16 (m, 5H);

7,25 – 7,31 (m, 2H); 7,45 – 7,51 (m, 2H); 8,12 (breites s, 1H).

Beispiel XXXIX**4-(3-Methyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin**

5 Reaktanden:

0,55 g (1,37 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXIX

350 mg Palladium/Aktivkohle (10 %)

in 100 ml Methanol

3 bar, Wasserstoff

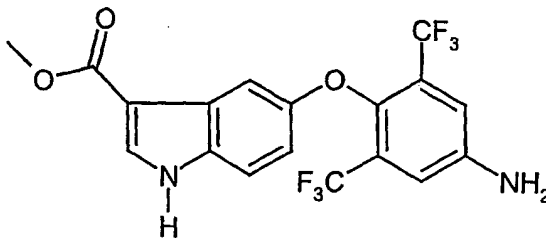
10

Ausbeute: 0,341 g (66,4 %)

MS (ES): 374 ($[M]^+$, 100 %)

R_f = 0,69 (Toluol : Ethylacetat = 1:1)

15

Beispiel XL**4-[(3-Methoxycarbonylmethyl)-1H-indol-5-yloxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin**

20

Reaktanden:

0,55 g (1,05 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXX

50 mg Palladium/Aktivkohle (10 %)

in 20 ml Methanol

3 bar, Wasserstoff

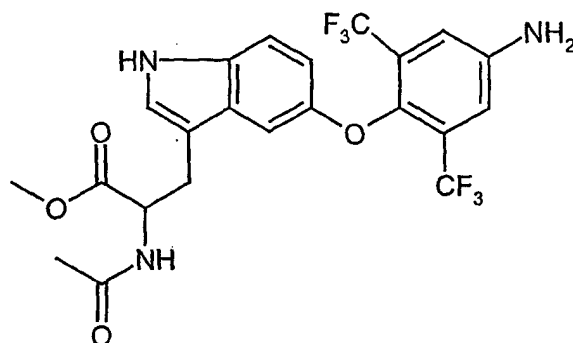
Ausbeute: 0,436 g (94,8 %)

MS (ESI): 433 ($[M+H]^+$, 15 %)

- 5 300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 3,62 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 4,0 (s, 2H); 6,79 (m, 2H);
7,13 (s, 3H); 7,22 (d, 1H); 7,95 (breites s, 1H).

Beispiel XLI

- 10 2-Acetylamino-3-[5-(4-amino-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol-3-yl]-
propionsäure-methylester (DL)



Reaktanden:

250 mg (0,41 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXXI

120 mg Palladium/Aktivkohle (10 %ig)

- 15 in 100 ml Methanol

3 bar, Wasserstoff

Ausbeute: 228,6 mg (94,4 %)

MS (DCI): 521 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

$R_f = 0,1$ (Toluol : Ethylacetat = 1:2)

- 20 HPLC $rt = 4,18$ (84,7 %)

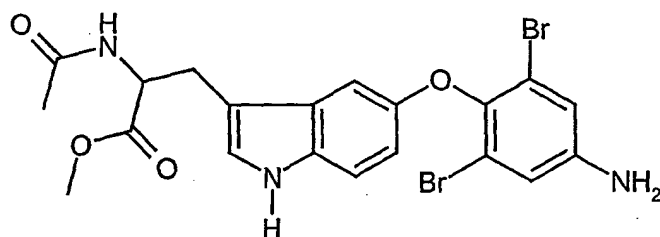
0,5 % HClO_4 /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

Beispiel XLII

2-Acetylamino-3-[5-(4-amino-2,6-dibrom-phenoxy)-1H-indol-3-yl]-propionsäure-methylester (DL)



5

Zu einer Lösung von 0,868 g (1,563 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XXXII in 16 ml Dimethylformamid und 1,6 ml Wasser gibt man 1,764 g (7,817 mmol) Zinn-II-chlorid Dihydrat und rührt 2 Stunden bei 50°C. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird an Kieselgel mittels Toluol/Ethylacetat (20:1) durch Chromatographie gereinigt.

15

Ausbeute: 0,697 g (84,9 %)

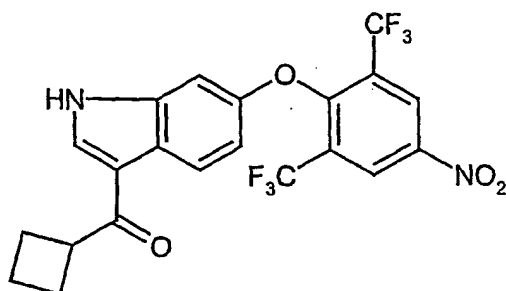
MS (LC-Methode, ES⁺): 526 ([M+H]⁺, 100 %)

R_f = 0,81 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

20

Beispiel XLIII

3-Cyclobutancarbonyl-5-(4-nitro-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol

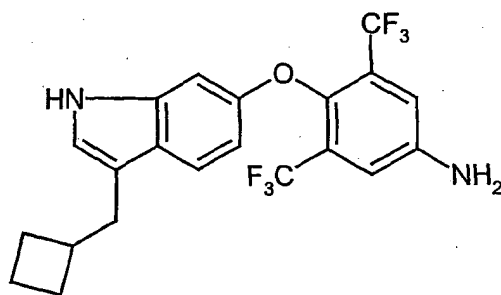


Zu 550 mg (1,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel I gelöst in 7 ml Dichlormethan gibt man unter Argon 380 mg (2,8 mmol) Zinkchlorid und 0,47 ml (1,43 mmol) Ethylmagnesiumbromid (3 molar in Ether) hinzu. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur gibt man 0,2 ml (1,77 mmol) Cyclobutancarbonylchlorid hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Nach Zugabe von 80 mg (0,61 mmol) Aluminiumchlorid läßt man die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Danach wird der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und 1 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und 10 ml Wasser hinzugefügt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die chromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgt an Kieselgel mittels Toluol/Ethylacetat (9:1).

Ausbeute: 283,8 mg (32,2 %)
MS (ESI): 473 ($[M+H]^+$, 100 %)
 R_f = 0,24 (Toluol : Ethylacetat = 2:1)

Beispiel XLIV

4-(3-Cyclobutylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin



150 mg (0,24 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XLIII werden in Anlehnung an die Vorschrift des Beispiels XXXIII mit 150 mg Palladium/Aktivkohle (10 %ig) in Wasserstoff-Atmosphäre bei 3 bar 8 Tage lang hydriert.

Ausbeute: 69,2 mg (63 %)

MS (ESI): 429 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC $rt = 5,04$ (93,1 %)

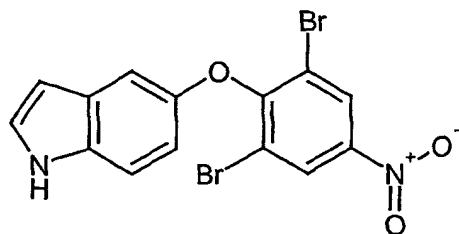
5 0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

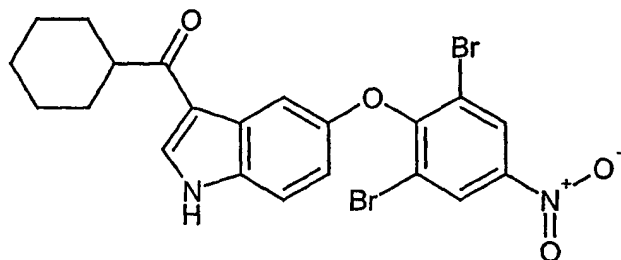
Beispiel XLV

10 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol



15 8,00 g (26,77 mmol) 1,3-Dibrom-2-fluor-5-nitrobenzol werden in 100 ml DMSO gelöst. Bei Raumtemperatur werden 4,069 g (29,44 mmol) Kaliumcarbonat und 3,674 g (26,77 mmol) 5-Hydroxyindol zugegeben. Man rührt 3 h bei Raumtemperatur, versetzt das Reaktionsgemisch mit 50 ml ges. Ammoniumchlorid-Lsg und extrahiert die organische Phase zweimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit ges. Natriumchlorid-Lsg. Gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Verrühren des Rückstandes (Cyclohexan/Diethylether/Dichlormethan 3:3:1) ergibt 7,9 g (72 %) des 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indols als gelben Feststoff.

25 300 MHz 1H -NMR (DMSO): 6.31, m, 1H; 6.79, m, 2H; 7.37, m, 1H; 7.39, d, 1H; 8.63, s, 2H; 11.12, s, breit, 1H.

Beispiel XLVI**3-Cyclohexylcarbonyl-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol**

5

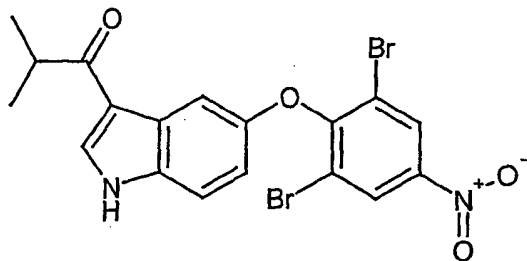
Zu einer Suspension von 324 mg (2,43 mmol) Aluminiumtrichlorid in 10 ml Dichlormethan wird eine Lösung von 178 mg (1,21 mmol) Cyclohexansäurechlorid in 5 ml Dichlormethan bei 0°C zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wird bei 0°C eine Lösung von 500 mg (1,21 mmol) des 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indols in 8 ml Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann 8h auf 50°C erhitzt und unter weiterer Zugabe von 178 mg (1,21 mmol) Cyclohexansäurechlorid über Nacht auf 50°C erhitzt. Anschließend wird das Gemisch auf Eis/2N Salzsäure gegeben, die wässrige Phase wird 2x mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhält man durch Verrühren des Rückstandes in Diethylether 441 mg (70 %) des 3-Cyclohexylcarbonyl-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indoles.

10

15

20

200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.37, m, 5H; 1.71, m, 5H; 3.12, m, 1H; 6.95, dd, 1H; 7.44, dd, 1H; 7.47, d, 1H; 8.38, d, 1H; 8.67, s, 2H; 12.00, d, breit, 1H.

Beispiel XLVII5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-3-isopropylcarbonyl-1H-indol

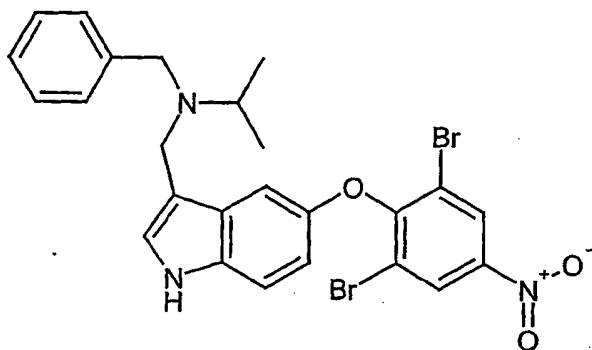
5

In analoger Weise erhält man aus 500 mg (1,21 mmol) 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol, 129 mg (1,21 mmol) Isobuttersäurechlorid und 324 mg (2,43 mmol) Aluminiumtrichlorid nach Verrühren des Rohproduktes in Diisopropyl-
 ether/Dichlormethan 5:1 276 mg (47 %) des 3-Isopropylcarbonyl-5-(2,6-dibrom-4-
 nitrophenoxy)-1H-indols.

10

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.07, d, 6H; 3.40, sept., 1H; 6.97, dd, 1H; 7.46, dd, 1H;
 7.49, d, 1H; 8.39, d, 1H; 8.67, s, 2H; 12.01, d, breit, 1H.

15

Beispiel XLVIII3-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol

20

Zu einer Lösung von 300 mg (0,73 mmol) 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol
 und 119,5 mg (0,80 mmol) N-Benzyl-N-isopropylamin in 2 ml 1,4-Dioxan und

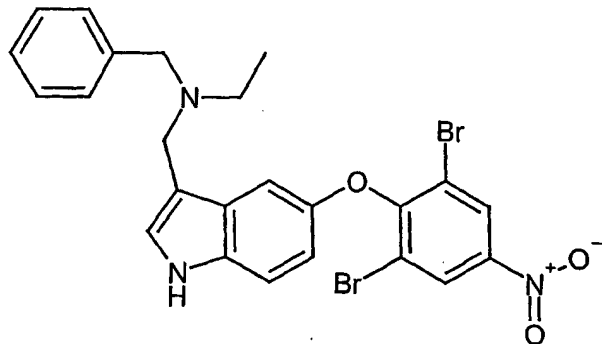
0,4 ml Essigsäure werden bei Raumtemperatur 63 μ l (0,80 mmol) einer 35 %igen Formaldehyd-Lsg. gegeben. Das Gemisch wird 45 min gerührt, anschließend wird mit Wasser versetzt und mit Kaliumcarbonat pH 11 eingestellt. Die wässrige Phase wird 2x mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden
5 über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Reinigung des Rückstandes an Kiesegel 60 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 – 2:1) erhält man 286 mg (69 %) des 3-(*N*-Benzyl-*N*-isopropyl-aminomethyl)-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)l-1*H*-indols.

10 200 MHz ^1H -NMR (DMSO): 0.88, d, 6H; 2.74, sept., 1H; 3.40, s, 2H; 3.50, s, 2H; 6.88, s, 1H; 6.91, dd, 1H; 7.16, m, 6H; 7.34, d, 1H; 8.72, s, 2H; 10.85, d, breit, 1H.

Beispiel II

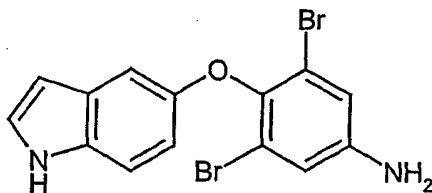
3-(*N*-Benzyl-*N*-ethyl-aminomethyl)-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1*H*-indol

15



In analoger Weise erhält man durch die Reaktion von 350 mg (0,85 mmol) 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-1*H*-indol mit 126,3 mg (0,93 mmol) *N*-Benzyl-*N*-ethylamin und 74 μ l (0,93 mmol) 35 %iger Formaldehyd-Lsg. in 2 ml 1,4-Dioxan und 0,4 ml Essigsäure 272 mg (57 %) 3-(*N*-Benzyl-*N*-ethyl-aminomethyl)-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)l-1*H*-indol.
20

25 200 MHz ^1H -NMR (DMSO): 0.88, t, 3H; 2.30, q, 2H; 3.40, s, 2H; 3.52, s, 2H; 6.86, dd, 1H; 6.89, s, 1H; 7.20, m, 6H; 7.33, d, 1H; 8.71, s, 2H; 10.92, d, breit, 1H.

Beispiel L**5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-1H-indol**

5

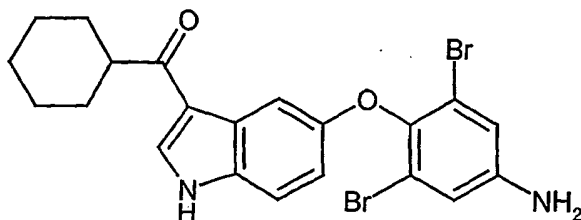
3,25 g (7,89 mmol) 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol werden in 35 ml DMF und 8 ml Wasser gelöst. Zu der Lösung wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 8,90 g (39,44 mmol) Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in 8 ml konz. HCl zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung auf 50°C erwärmt. Nach Zugabe wird das Gemisch weitere 4 h gerührt, anschließend mit 45 %iger Natronlauge auf pH 12 eingestellt, mit 10 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird aus Diethylether kristallisiert, die Mutterlauge wird nochmals chromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Cyclohexan/Essigester 3:1). Man erhält insgesamt 2,53 g (84 %) des 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-1H-indols als weißen Feststoff.

10

15

20

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 5.57, s, breit, 2H; 6.30, m, 1H; 6.68, m, 1H; 6.70, dd, 1H; 6.90, s, 2H; 7.30, m, 2H; 10.98, s, breit, 1H.

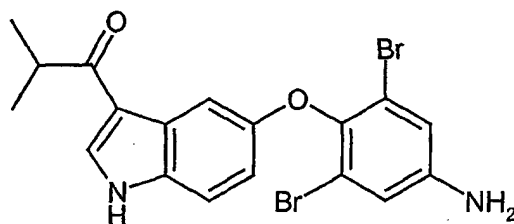
Beispiel LI**5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-cyclohexylcarbonyl-1H-indol**

25

- Zu einer Lösung von 300 mg (0,575 mmol) 3-Cyclohexylcarbonyl-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1*H*-indol in 25 ml Ethanol wird bei 50°C eine Lösung von 600 mg (3,447 mmol) Natriumdithionit in 15 ml Wasser zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt, nochmals mit 200 mg (1,15 mmol) Natriumdithionit in 5 ml Wasser versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung werden die festen Rückstände abfiltriert, das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und mit Dichlormethan und wenig Methanol aufgenommen. Die organische Phase wird 1x mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, die wässrige Phase wird 2x mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Durch Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel 60 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:2) erhält man 70 mg (25 %) des 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-cyclohexylcarbonyl-1*H*-indols.
- 200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.35, m, 5H; 1.72, m, 5H; 3.13, m, 1H; 5.10, s, breit, 2H; 6.87, dd, 1H; 6.90, s, 2H; 7.36, d, 1H; 7.39, d, 1H; 8.31, s, 1H; 11.89, s, breit, 1H.

Beispiel LII

- 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-isopropylcarbonyl-1*H*-indol



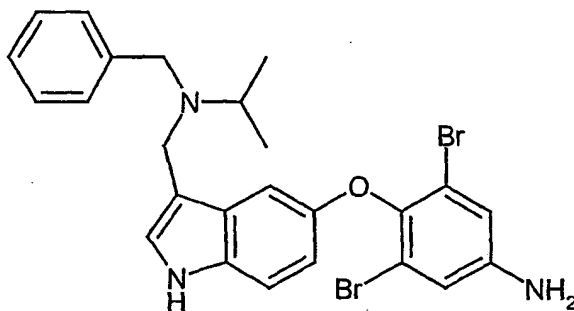
- Zu einer Lösung von 276 mg (0,572 mmol) 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-3-isopropylcarbonyl-1*H*-indol in 30 ml DMF/Wasser (5:1) werden 646 mg (2,86 mmol) Zinn(II)chlorid-dihydrat zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf ges. NaHCO₃-Lsg. gegeben, die wässrige Phase 3x mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man durch

Reinigung des Rückstandes an Kieselgel 60 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:2) 142 mg (55 %) des 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-isopropylcarbonyl-1*H*-indols.

400 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.08, d, 6H; 3.39, sept., 1H; 5.58, s, breit, 2H; 6.87, dd, 1H; 6.92, s, 2H; 7.40, m, 2H; 8.30, d, 1H; 11.87, d, breit, 1H.

Beispiel LIII

5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-(*N*-benzyl-*N*-isopropyl-aminomethyl)-1*H*-indol



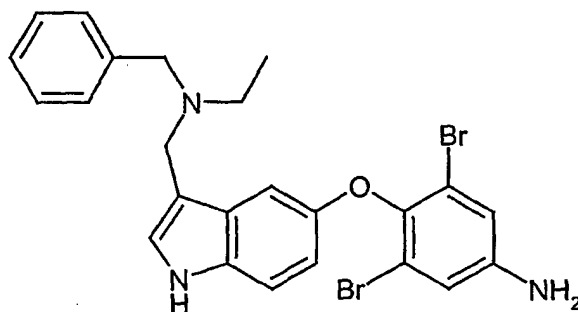
10

Analog erhielt man durch Reaktion von 285 mg (0,497 mmol) 3-(*N*-Benzyl-*N*-isopropyl-aminomethyl)-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1*H*-indol mit 561 mg (2,49 mmol) Zinn(II)chlorid-dihydrat in 1,8 ml DMF und 0,2 ml Wasser nach 3 h bei 50°C und Aufarbeitung mit ges. NaHCO₃-Lsg. 148 mg (55 %) des 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-(*N*-benzyl-*N*-isopropyl-aminomethyl)-1*H*-indols.

15

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 0.91, d, 6H; 2.77, sept., 1H; 3.42, s, 2H; 3.48, s, 2H; 5.54, s, breit, 2H; 6.80, dd, 1H; 6.96, d, 1H; 6.97, s, 2H; 7.20, m, 7H; 10.69, d, breit, 1H.

20

Beispiel LIV**5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-(N-benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-1H-indol**

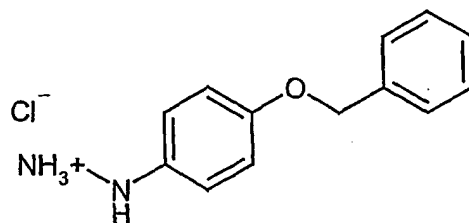
5

Analog erhielt man durch Reaktion von 250 mg (0,447 mmol) 3-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol mit 504 mg (2,24 mmol) Zinn(II)chlorid-dihydrat in 1,8 ml DMF und 0,2 ml Wasser nach 2½ h bei 50°C und Aufarbeitung mit ges. NaHCO₃-Lsg. 205 mg (86 %) des 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-(N-benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-1H-indols.

10

200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 0.92, t, 3H; 2.29, q, 2H; 3.40, s, 2H; 3.49, s, 2H; 5.57, s, breit, 2H; 6.78, dd, 1H; 6.94, d, 1H; 6.97, s, 2H; 7.22, m, 7H; 10.78, d, breit, 1H.

15

Beispiel LV**4-Benzyloxyphenylhydrazinhydrochlorid**

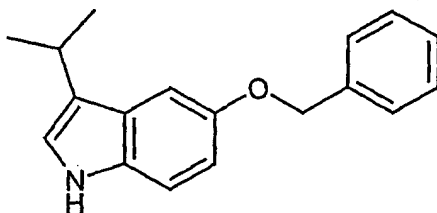
40g (0,2mol) 4-Benzyloxyanilin werden in 400ml Wasser suspendiert und bei 0°C mit 1600 ml konz. HCl versetzt. 16,6g (0,24mol) Natriumnitrit werden, gelöst in 100 ml Wasser, zugetropft. Man rührt 3h kräftig bei 0-5°C. Die dunkle Lösung wird auf -10°C gekühlt und vorsichtig mit 113g (0,5mol) Zinnchloriddihydrat in 50 ml konz. HCl tropfenweise versetzt. Man rührt eine Stunde bei dieser Temperatur, saugt den

20

violetten Feststoff ab, wäscht mit Ether und trocknet im Vakuum. Das Produkt (51,6 g) wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Beispiel LVI

5 5-Benzzyloxy-3-isopropylindol

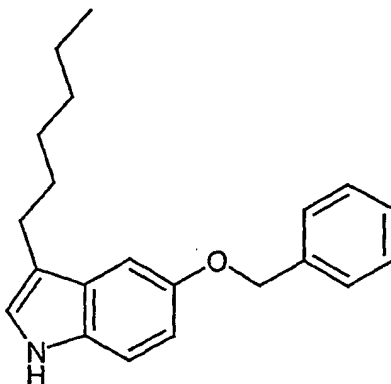


51,6g (0,2mol) 4-Benzzyloxyphenylhydrazinhydrochlorid werden in 800 ml Methanol mit 2 Tropfen konz. Schwefelsäure und 17,7 g (0,2 mol) 3-Methylbutyraldehyd 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat digeriert. Die organische Lösung wird mit ges. NaHCO₃ Lösung und ges. NaCl Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat=20: bis 10:1) ergibt 38,5 g (57 %, 81 % Reinheit) 5-Benzzyloxy-3-isopropylindol.

15 300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.32, d, 6H; 3.13, hept, 1H; 5.11, s, 2H; 6.91, m, 2H; 7.35, m, 7H; 7.76, s, breit, 1H.

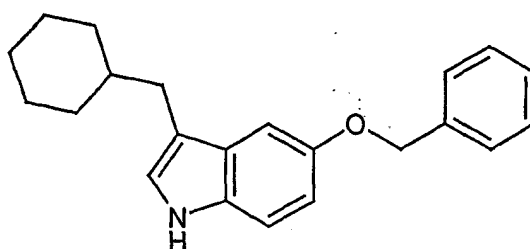
Beispiel LVII

20 5-Benzzyloxy-3-hexylindol



In analoger Weise erhält man ausgehend von 1g (4mmol) 4-Benzzyloxyphenylhydrazinhydrochlorid und 511 mg (4 mmol) Octanal 1,21 g (81 %, 82 % Reinheit) 5-Benzzyloxy-3-hexylindol. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

5

Beispiel LVIII**5-Benzzyloxy-3-cyclohexylmethyldol**

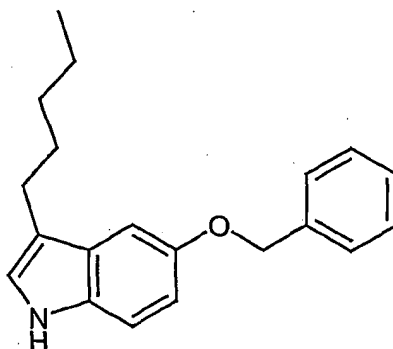
10

In analoger Weise erhält man ausgehend von 1,5 g (6 mmol) 4-Benzzyloxyphenylhydrazinhydrochlorid und 839 mg (6 mmol) 3-Cyclohexylpropionaldehyd 1,45 g (76 %) 5-Benzzyloxy-3-hexylindol.

15 300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.29, m, 6H; 1.65, m, 5H; 2.56, d, 2H; 5.11, s, 2H; 6.93, m, 2H; 7.37, m, 7H; 7.81, s, breit, 1H.

Beispiel LIX**5-Benzzyloxy-3-pentyldol**

20

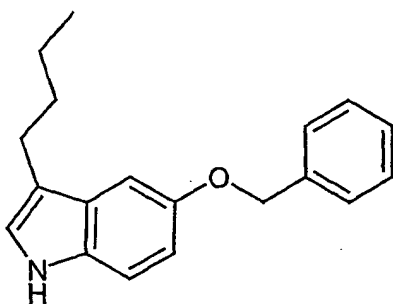


In analoger Weise erhält man ausgehend von 1,5 g (6 mmol) 4-Benzoyloxyphenylhydrazinhydrochlorid und 683 mg (6 mmol) Heptanal 1,58 g (Rohausbeute) 5-Benzoyloxy-3-pentylindol.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.95, m, 3H; 1.30, m, 2H; 1.55, m, 4H; 2.69, t, 2H; 5.11, s, 2H; 6.93, m, 2H; 7.38, m, 7H; 7.79, s, breit, 1H.

Beispiel LX

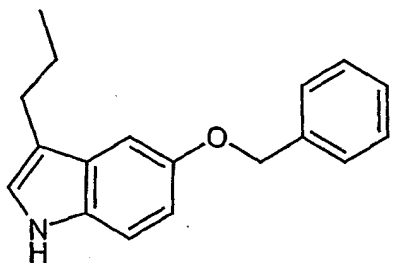
5-Benzoyloxy-3-butylindol



In analoger Weise erhält man ausgehend von 1,5 g (6 mmol) 4-Benzoyloxyphenylhydrazinhydrochlorid und 599 mg (6 mmol) Hexanal 1,36 g (Rohausbeute) 5-Benzoyloxy-3-butylindol. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

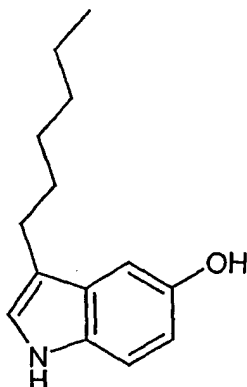
Beispiel LXI

5-Benzoyloxy-3-propylindol



In analoger Weise erhält man ausgehend von 5 g (19,9 mmol) 4-Benzoyloxyphenylhydrazinhydrochlorid und 1,72 g (19,9 mmol) Pentanal 1,1 g (20 %) 5-Benzoyloxy-3-propylindol.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.00, t, 3H; 1.71, m, 2H; 2.69, t, 2H; 5.12, s, 2H; 6.95, m, 2H; 7.35, m, 7H; 7.80, s, breit, 1H.

Beispiel LXII**5-Hydroxy-3-hexylindol**

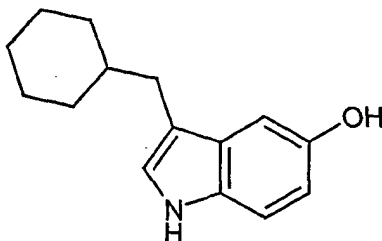
5

1,39 g (3,63 mmol) 5-Benzyloxy-3-hexylindol werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 140 mg Pd auf Kohle (10 %) über Nacht bei Atmosphärendruck hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) gereinigt. Man erhält 223 mg (27 %) 5-Hydroxy-3-hexylindol.

10

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.89, m, 5H; 1.29, m, 4H; 1.68, m, 2H; 2.67, t, 2H; 4.42, s, 1H; 6.75, dd, 1H; 6.95, m, 2H; 7.20, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

15

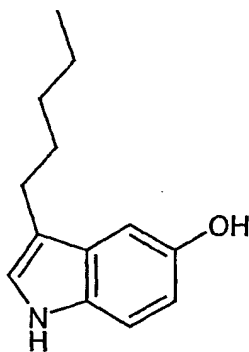
Beispiel LXIII**5-Hydroxy-3-cyclohexylmethyldol**

In analoger Weise erhält man ausgehend von 1,45 g (4,54 mmol) 5-Benzyloxy-3-cyclohexylmethyldol 344 mg (32 %) 5-Hydroxy-3-cyclohexylmethyldol.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.96, m, 5H; 1.19, m, 4H; 1.71, m, H; 2.56, d, 2H; 4.40, s, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.96, dd, 1H; 7.21, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

Beispiel LXIV

5-Hydroxy-3-pentyldol

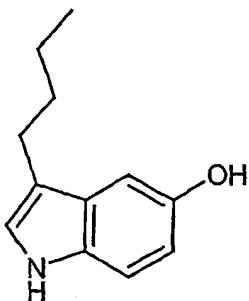


In analoger Weise erhält man ausgehend von 1,57 g (5,35 mmol) 5-Benzyloxy-3-pentyldol in einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 10 ml Ether 241 mg (19 %) 5-Hydroxy-3-pentyldol

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.90, m, 5H; 1.36, m, 2H; 1.68, m, 2H; 2.68, t, 2H; 4.48, s, 1H; 6.75, dd, 1H; 6.98, dd, 1H; 7.20, d, 1H; 7.75, s, breit, 1H.

Beispiel LXV

5-Hydroxy-3-butyldol

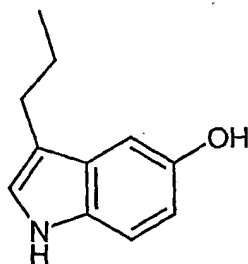


In analoger Weise erhält man ausgehend von 1,35 g (4,83 mmol) 5-Benzoyloxy-3-butylindol in einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 20 ml Ether 273 mg (19 %) 5-Hydroxy-3-butylindol.

- 5 300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.93, t, 3H; 1.41, m, 2H; 1.68, m, 2H; 2.68, t, 2H; 4.43, s, 1H; 6.75, dd, 1H; 6.97, dd, 1H; 7.20, d, 1H; 7.75, s, breit, 1H.

Beispiel LXVI

5-Hydroxy-3-propylindol



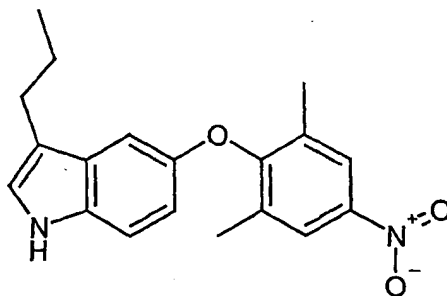
10

In analoger Weise erhält man ausgehend von 1,08 g (4,07 mmol) 5-Benzoyloxy-3-propylindol 565 mg (79 %) 5-Hydroxy-3-propylindol.

- 15 300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.99, t, 3H; 1.70, sext., 2H; 2.65, t, 2H; 4.42, s, 1H; 6.75, dd, 1H; 6.99, dd, 1H; 7.20, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

Beispiel LXVII

5-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenoxy)-3-propyl-1H-indol



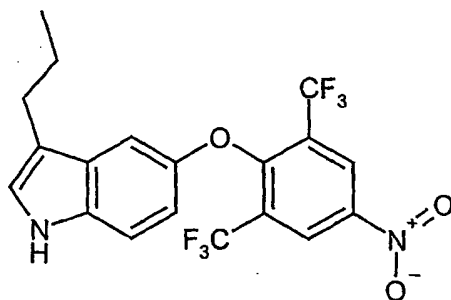
- 20 116 mg (0,66 mmol) 5-Hydroxy-3-propylindol werden in 4 ml DMSO gelöst. Bei Raumtemperatur werden 100 mg (0,73 mmol) Kaliumcarbonat und 112 mg (0,66 mmol) 2-Fluor-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol zugegeben. Man rührt 3h bei Raum-

temperatur und 2h bei 110°C. Die Reaktionsmischung wird auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lsg. gegeben, 3x mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden 3x mit ges.NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1). Man erhält 173 mg (78 %) 5-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenoxy)-3-propyl-1H-indol.

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.91, t, 3H; 1.70, sext., 2H; 2.27, s, 6H; 2.58, t, 2H; 6.77, m, 2H; 6.90, m, 1H; 7.26, dd, 1H; 7.87, s, breit, 1H; 8.02, s, 2H.

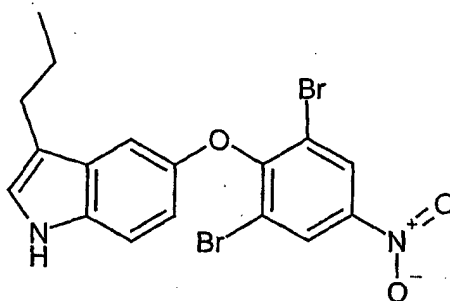
10 Beispiel LXVIII

5-[4-Nitro-2,6-bis(trifluormethyl)phenoxy]-3-propyl-1H-indol



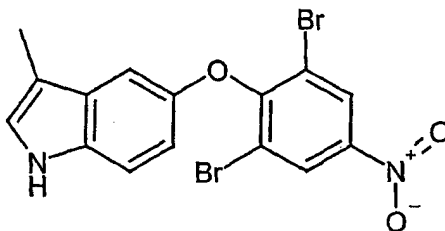
15 In analoger Weise erhält man ausgehend von 120 mg (0,68 mmol) 5-Hydroxy-3-propylindol, 104 mg (0,75 mmol) Kaliumcarbonat und 201 mg 2-Chlor-5-nitro-1,3-bis(trifluoromethyl)benzol bei Raumtemperatur 301 mg (98 %) 5-[4-Nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-3-propyl-1H-indol.

20 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.95, t, 3H; 1.64, sext., 2H; 2.59, t, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.83, d, 1H; 7.00, d, 1H; 7.27, d, 1H; 7.90, s, breit, 1H; 8.82, s, 2H.

Beispiel LXIX5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-3-propyl-1H-indol

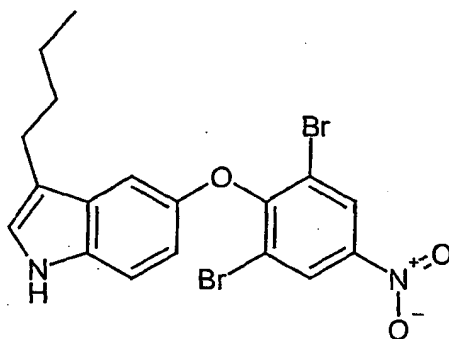
5 In analoger Weise erhält man ausgehend von 100 mg (0,57 mmol) 5-Hydroxy-3-propylindol, 87 mg (0,63 mmol) Kaliumcarbonat und 171 mg (0,57 mmol) 2-Fluor-5-nitro-1,3-dibrombenzol 247 g (71 %) 5-(2,6-Dibromo-4-nitrophenoxy)-3-propyl-1H-indol.

10 300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.98, t, 3H; 1.68, sext., 2H; 2.62, t, 2H; 6.78, dd, 1H; 6.89, d, 1H; 7.01, m, 1H; 7.29, dd, 1H; 7.92, s, breit, 1H; 8.52, s, 2H.

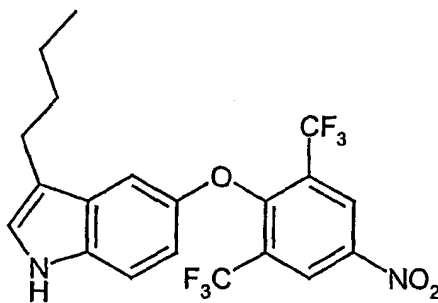
Beispiel LXX5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-3-methyl-1H-indol

15 In analoger Weise erhält man ausgehend von 1,26 g (8,56 mmol) 5-Hydroxy-3-methylindol, 1,3 g (9,4 mmol) Kaliumcarbonat und 2,56 g (8,56 mmol) 2-Fluor-5-nitro-1,3-dibrombenzol 2,81 g (75 %) 5-(2,6-Dibromo-4-nitrophenoxy)-3-methyl-1H-indol.

20 300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 2.23, s, 3H; 6.82, m, 2H; 7.00, m, 1H; 7.28, dd, 1H; 7.88, s, breit, 1H; 8.53, s, 2H.

Beispiel LXXI**3-Butyl-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol**

- 5 In analoger Weise erhält man ausgehend von 130 mg (0,44 mmol) 5-Hydroxy-3-butylindol, 66 mg (0,48 mmol) Kaliumcarbonat und 131 mg (0,44 mmol) 2-Fluor-5-nitro-1,3-dibrombenzol 141 mg (66 %) 3-Butyl-5-(2,6-dibromo-4-nitrophenoxy)-1H-indol.
- 10 300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.93, t, 3H; 1.38, m, 2H; 1.63, m, 2H; 2.63, t, 2H; 6.77, dd, 1H; 6.90, d, 1H; 7.02, m, 1H; 7.28, d, 1H; 7.89, s, breit, 1H; 8.51, s, 2H.

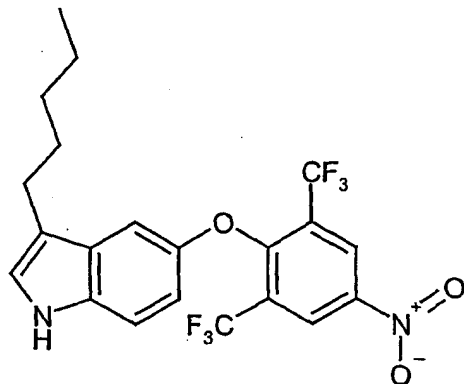
Beispiel LXXII**3-Butyl-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluormethyl)phenoxy]-1H-indol**

15

- In analoger Weise erhält man ausgehend von 130 mg (0,44 mmol, Reinheit 64 %) 5-Hydroxy-3-butylindol, 67 mg (0,48 mmol) Kaliumcarbonat und 129 mg (0,44 mmol) 2-Chlor-5-nitro-1,3-bis(trifluoromethyl)benzol bei Raumtemperatur 126 mg (57 %) 3-Butyl-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-indol.
- 20

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.90, t, 3H; 1.35, m, 2H; 1.60, m, 2H; 2.62, t, 2H; 6.71, dd, 1H; 6.83, d, 1H; 7.00, m, 1H; 7.24, d, 1H; 7.89, s, breit, 1H; 8.82, s, 2H.

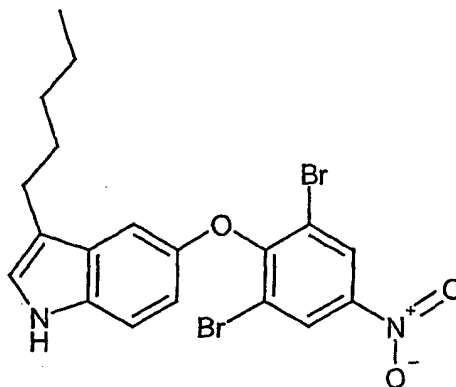
5

Beispiel LXXIII**5-[4-Nitro-2,6-bis(trifluormethyl)phenoxy]-3-pentyl-1H-indol**

10 In analoger Weise erhält man ausgehend von 110 mg (0,54 mmol, Reinheit 64 %) 5-Hydroxy-3-pentylindol, 82 mg (0,59 mmol) Kaliumcarbonat und 159 mg (0,54 mmol) 2-Chlor-5-nitro-1,3-bis(trifluoromethyl)benzol bei Raumtemperatur 91 mg (34 %) 3-Butyl-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-indol.

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.87, t, 3H; 1.31, m, 4H; 1.62, m, 2H; 2.61, t, 2H; 6.73, dd, 1H; 6.82, d, 1H; 7.00, m, 1H; 7.25, d, 1H; 7.91, s, breit, 1H; 8.82, s, 2H.

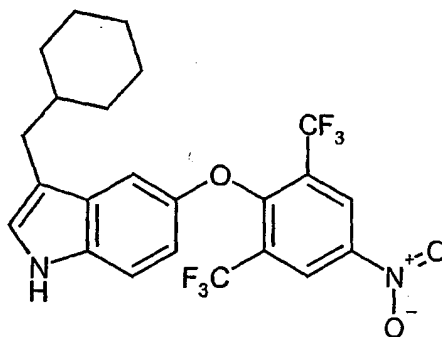
15

Beispiel LXXIV**5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-3-pentyl-1H-indol**

- 5 In analoger Weise erhält man ausgehend von 110 mg (0,54 mmol) 5-Hydroxy-3-pentylindol, 82 mg (0,59 mmol) Kaliumcarbonat und 162 mg (0,54 mmol) 2-Fluor-5-nitro-1,3-dibrombenzol 72 mg (22 %) 5-(2,6-Dibromo-4-nitrophenoxy)-3-pentyl-1H-indol.

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.88, t, 3H; 1.30, m, 4H; 1.65, m, 2H; 2.62, t, 2H; 6.77, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 7.01, m, 1H; 7.29, d, 1H; 7.89, s, breit, 1H; 8.52, s, 2H.

10

Beispiel LXXV**3-(Cyclohexylmethyl)-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluormethyl)phenoxy]-1H-indol**

15

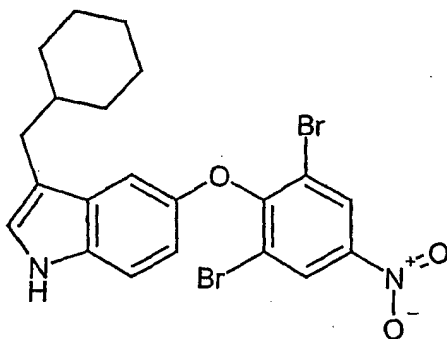
In analoger Weise erhält man ausgehend von 170 mg (0,74 mmol) 5-Hydroxy-3-cyclohexylmethylindol, 113 mg (0,82 mmol) Kaliumcarbonat und 217 mg (0,74 mmol) 2-Chlor-5-nitro-1,3-bis(trifluoromethyl)benzol bei Raumtemperatur

319 mg (84 %) 3-(Cyclohexylmethyl)-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-indol.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.89, m, 2H; 1.19, m, 4H; 1.65, m, 5H; 2.50, d, 2H;
5 6.71, dd, 1H; 6.83, d, 1H; 6.98, m, 1H; 7.23, d, 1H; 7.92, s, breit, 1H; 8.82, s, 2H.

Beispiel LXXVI

3-(Cyclohexylmethyl)-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol

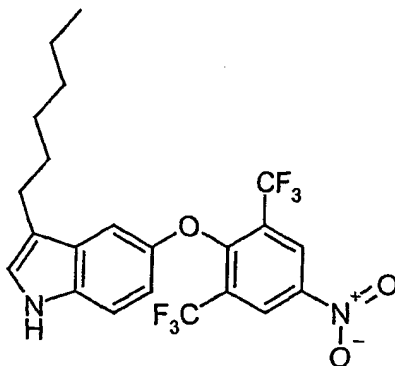


10

In analoger Weise erhält man ausgehend von 165 mg (0,72 mmol) 5-Hydroxy-3-cyclohexylmethyindol, 109 mg (0,79 mmol) Kaliumcarbonat und 215 mg (0,72 mmol) 2-Fluor-5-nitro-1,3-dibrombenzol 281 mg (69 %) 3-(Cyclohexylmethyl)-5-(2,6-dibromo-4-nitrophenoxy)-1H-indol.

15

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.92, m, 2H; 1.18, m, 4H; 1.65, m, 5H; 2.52, d, 2H;
6.75, dd, 1H; 6.91, d, 1H; 7.25, d, 1H; 7.91, s, breit, 1H; 8.51, s, 2H.

Beispiel LXXVII**3-Hexyl-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluormethyl)phenoxy]-1H-indol**

5

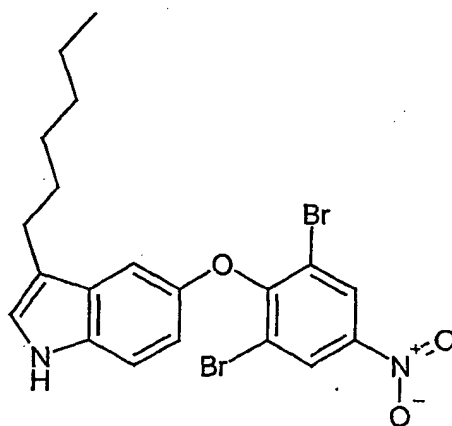
In analoger Weise erhält man ausgehend von 97 mg (0,45 mmol) 5-Hydroxy-3-hexylindol, 68 mg (0,49 mmol) Kaliumcarbonat und 131 mg (0,45 mmol) 2-Chlor-5-nitro-1,3-bis(trifluoromethyl)benzol bei Raumtemperatur 121 mg (57 %) 3-Hexyl-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-indol.

10

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.89, m, 5H; 1.25, m, 4H; 1.62, m, 2H; 2.60, t, 2H; 6.73, dd, 1H; 6.84, d, 1H; 7.00, m, 1H; 7.25, d, 1H; 7.90, s, breit, 1H; 8.82, s, 2H.

Beispiel LXXVIII

15

5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-3-hexyl-1H-indol

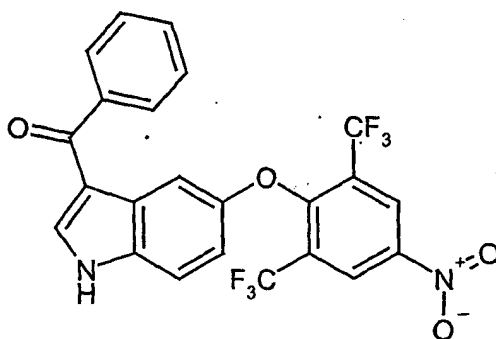
In analoger Weise erhält man ausgehend von 97 mg (0,45 mmol) 5-Hydroxy-3-hexylindol, 68 mg (0,49 mmol) Kaliumcarbonat und 133 mg (0,45 mmol) 2-Fluor-5-nitro-1,3-dibrombenzol 108 mg (49 %) 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-3-hexyl-1H-indol.

5

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.88, m, 5H; 1.29, m, 4H; 1.65, m, 2H; 2.62, t, 2H; 6.79, d, 1H; 6.89, d, 1H; 7.00, m, 1H; 7.28, d, 1H; 7.90, s, breit, 1H; 8.52, s, 2H.

Beispiel LXXIX

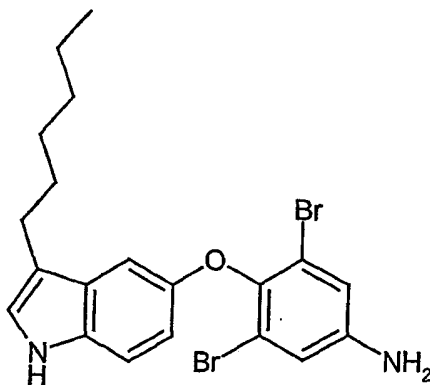
10 {5-[4-Nitro-2,6-bis(trifluormethyl)phenoxy]-1H-indol-3-yl}(phenyl)methanon



15 200 mg (0,4 mmol) 3-Benzyl-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluormethyl)phenoxy]-1H-indol werden in 3 ml eines Gemisches THF/Wasser (10:1) gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 182 mg (0,8 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in 2 ml THF versetzt. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und verrührt den Rückstand mit Dichlormethan. Man saugt ab und trocknet den Feststoff. Man erhält 165 mg (80 %) {5-[4-Nitro-2,6-bis(trifluormethyl)phenoxy]-1H-indol-3-yl}(phenyl)methanon.

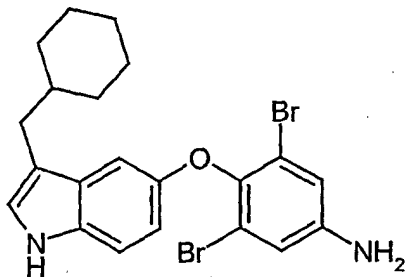
20

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.03, m, 1H; 7.13, m, 2H; 7.42, d, 1H; 7.52, d, 1H; 7.69, d, 1H; 7.80, dd, 2H; 8.68, s, breit, 1H; 8.83, s, 2H.

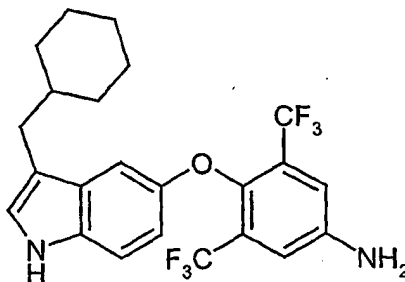
Beispiel LXXX**3,5-Dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin**

102 mg (0,21 mmol) 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-3-hexyl-1H-indol werden in
5 einer Lösung aus 278 mg (1,2 mmol) Zinnchloridhydrat in 2 ml konz. HCl gelöst
und die Lösung wird für 60min auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf
Wasser, stellt mit 1N NaOH alkalisch und extrahiert 3 mal mit Ether. Die vereinigten
organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
Man erhält 68 mg (51 %; 72 % Reinheit) 3,5-Dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)-
10 oxy]anilin, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.98, m, 5H; 1.29, m, 4H; 1.65, m, 2H; 2.62, t, 2H;
3.71, s, breit, 2H; 6.80, m, 1H; 6.92, m, 3H; 7.23, d, 1H; 7.80, s, breit, 1H.

Beispiel LXXXI**3,5-Dibrom-4-{{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}anilin**

- 5 In analoger Weise erhält man ausgehend von 265 mg (0,52 mmol) 3-(Cyclohexylmethyl)-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol und 706 mg (3,13 mmol) Zinnchloridhydrat unter Zusatz von Ethanol 193 mg (53 %) 3,5-Dibromo-4-{{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}anilin.
- 10 300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.90, m; 1.88, m; 1.68, m; 2.52, d, 2H; 3.71, s, breit, 2H; 6.78, dd, 1H; 6.92, m, 3H; 7.22, d, 1H; 7.80, s, breit, 1H.

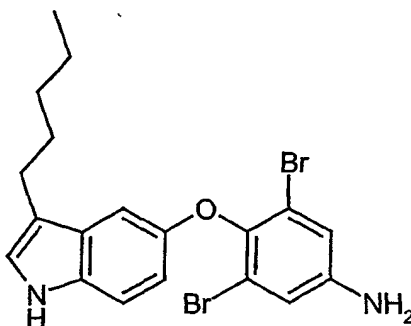
Beispiel LXXXII**4-{{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)anilin**

- 15 300 mg (0,62 mmol) 3-(Cyclohexylmethyl)-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-indol werden in 30 ml Methanol bei Atmosphärendruck mit 30 mg Palladium auf Kohle (10 %) über Nacht hydriert. Man filtriert über Kieselgur und
- 20 entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 258 mg (66 %) 4-{{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.92, m; 1.13, m; 1.67, M; 2.50, d, 2H; 3.99, s, breit, 2H; 6.71, dd, 1H; 6.90, m, 1H; 7.16, s, 2H; 7.70, d, 1H; 7.80, s, breit, 1H.

Beispiel LXXXIII

5 3,5-Dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin

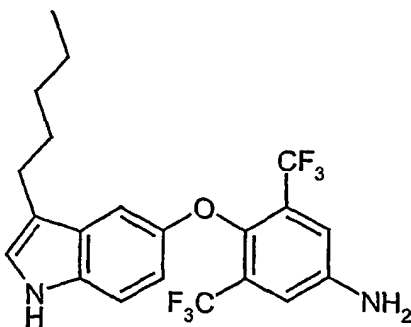


65 mg (0,11 mmol) 5-(2,6-Dibromo-4-nitrophenoxy)-3-pentyl-1H-indol werden in einer Lösung aus 146 mg (0,65 mmol) Zinnchloridhydrat in 2 ml konz. HCl und 2 ml Ethanol gelöst und die Lösung wird für 60min auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser, stellt mit 1N NaOH alkalisch und extrahiert 3 mal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) ergibt 35mg (69 %) 3,5-Dibromo-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin.

15 300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.89, m; 1.32, m; 1.68, M; 2.63, t, 2H; 3.70, s, breit, 2H; 6.80, dd, 1H; 6.93, m, 3H; 7.23, d, 1H; 7.80, s, breit, 1H.

Beispiel LXXXIV

4-[(3-Pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)anilin,

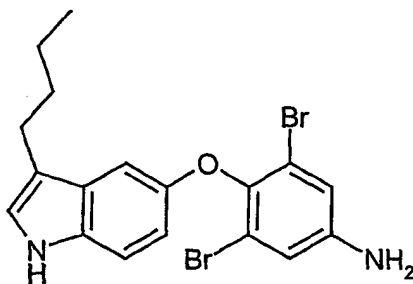


72 mg (0,16 mmol) 5-[4-Nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-3-pentyl-1H-indol werden in 10 ml Methanol bei Atmosphärendruck mit 7 mg Palladium auf Kohle (10 %) über Nacht hydriert. Man filtriert über Kieselgur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) ergibt 46 mg (66 %) 4-[(3-Pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluor-methyl)anilin.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.88, m, 5H; 1.29, m; 1.69, m; 2.60, t, 2H; 4.00, s, breit, 2H; 6.71, dd, 1H; 6.80, m, 1H; 6.92, m, 1H; 7.16, s, 2H; 7.20, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

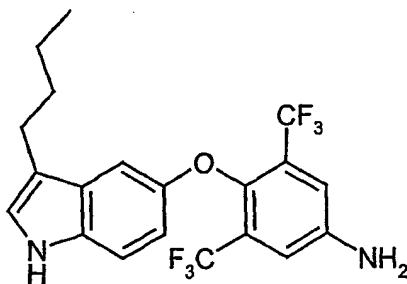
Beispiel LXXXV

3,5-Dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin



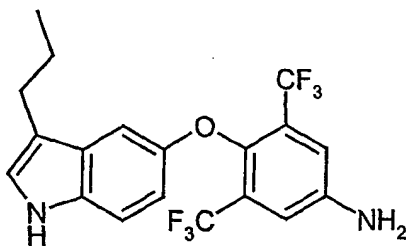
119 mg (0,25 mmol) 3-Butyl-5-(2,6-dibrom-4-nitrophenoxy)-1H-indol werden in 4 ml konz. HCl, 2 ml Ethanol und 2 ml THF mit 343 mg (1,52 mmol) Zinnchloriddihydrat 60min auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser, stellt mit 1N NaOH alkalisch und extrahiert 3 mal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) ergibt 78 mg (61 %, 86 % Reinheit) 3,5-Dibromo-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.92, m; 1.38, m; 1.70, m; 2.63, t, 2H; 6.80, dd, 1H; 6.92, m, 4H; 7.22, d, 1H; 7.80, s, breit, 1H.

Beispiel LXXXVI4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)anilin

104 mg (0,23 mmol) 3-Butyl-5-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-indol
 5 werden in 10 ml Methanol bei Atmosphärendruck mit 10mg Palladium auf Kohle
 (10 %) über Nacht hydriert. Man filtriert über Kieselgur und entfernt das Lösungs-
 mittel im Vakuum. Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) ergibt 50 mg
 (49 %) 4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin.

10 300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.91, t, 3H; 1.37, m, 2H; 1.62, m, 2H; 2.62, t, 2H; 3.98,
 s, breit, 2H; 6.71, dd, 1H; 6.81, d, 1H; 6.95, m, 1H; 7.28, s, 2H; 7.21, d, 1H; 7.79, s,
 breit, 1H.

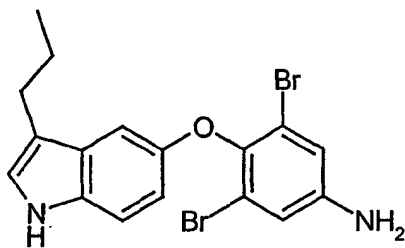
Beispiel LXXXVII15 4-[(3-Propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin

290 mg (0,67 mmol) 5-[4-Nitro-2,6-bis(trifluormethyl)phenoxy]-3-propyl-1H-indol
 20 werden in 30 ml Methanol bei Atmosphärendruck mit 30 mg Palladium auf Kohle
 (10 %) über Nacht hydriert. Man filtriert über Kieselgur und entfernt das Lö-
 sungsmittel im Vakuum. Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) ergibt
 77 mg (28 %) 4-[(3-Propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)anilin.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0,95, t, 3H; 1,66, sext., 2H; 2,61, t, 2H; 6,76, dd, 1H; 6,86, m, 1H; 6,98, m, 1H; 7,28, m; 7,86, s, breit, 1H.

5 **Beispiel LXXXVIII**

3,5-Dibrom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin



- 240 mg (0,53 mmol) 5-(2,6-Dibrom-4-nitrophenoxy)-3-propyl-1H-indol werden mit 716 mg (3,17 mmol) Zinnchloriddihydrat gelöst in 8 ml konz. HCl versetzt. Man gibt
- 10 Ethanol zu bis zum Erreichen einer klaren Lösung und erhitzt 60 min auf 70°C. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser, stellt mit 1N NaOH alkalisch und extrahiert 3 mal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) ergibt 215 mg (96 %) 3,5-Dibrom-4-[(3-propyl-1H-indol-
- 15 5-yl)oxy]anilin.

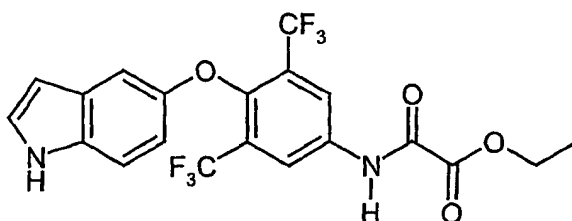
300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0,97, t, 3H; 1,67, sext., 2H; 2,62, t, 2H; 3,71, s, breit, 2H; 6,79, dd, 1H; 6,92, m, 4H; 7,23, d, 1H; 7,81, s, breit, 1H.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Ethyl 2-[4-(1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)anilino]-2-oxoacetat

5



200 mg (0,56 mmol) 4-(1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin werden mit 1,05 g (7,22 mmol) Diethyloxalat in 10 ml Toluol über Nacht am Rückfluss erhitzt.

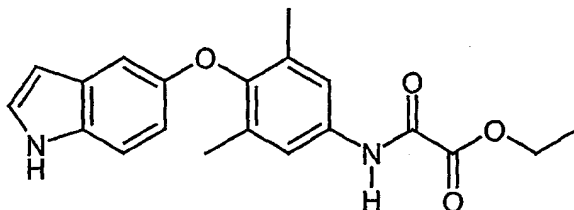
10 Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung erhält man 158 mg (62 %) Ethyl 2-[4-(1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-(trifluoromethyl)anilino]-2-oxoacetat.

15 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,3r, t, 3H; 4,36, quart, 2H; 6,30 s, 1H; 6,71, m, 2H; 7,30, m, 2H; 8,61, s, 2H; 11,05, s, 1H; 11,42, s, 1H.

Beispiel 2

Ethyl 2-[4-(1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethylanilino]-2-oxoacetat

20



840 mg (3,33 mmol) 4-(1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethylanilin werden mit 6,32 g (43,3 mmol) Diethyloxalat in 60 ml Toluol über Nacht am Rückfluss erhitzt. Die

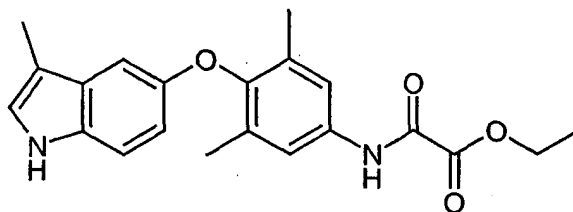
Reaktionsmischung wird einer chromatographischen Reinigung unterworfen (Toluol/Ethylacetat = 4:1). Man erhält 890 mg (76 %) Ethyl 2-[4-(1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-dimethylanilino]-2-oxoacetat.

- 5 400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 1,33, t, 3H; 2,08, s, 6H; 4,31, quart, 2H; 6,26, m, 1H; 6,63, m, 1H; 6,71, dd, 1H; 7,30, m, 2H; 7,51, s, 2H; 10,62, s, 1H; 10,95, s, 1H.

Beispiel 3

Ethyl-2-{3,5-dimethyl-4-[3-methyl-1H-indol-5-yl]oxy}anilino}-2-oxoacetat

10



15

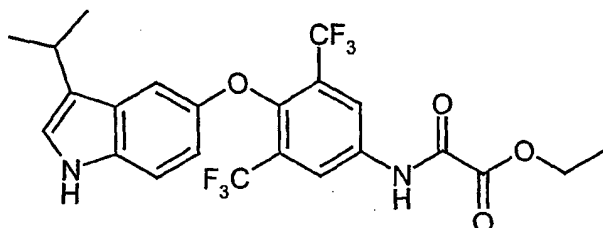
72 mg (0,72 mmol) 3,5-Dimethyl-4-[(3-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin werden mit 513 mg (3,5 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid in 5 ml Toluol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Chromatographische Reinigung (Toluol/Ethylacetat = 9:1-Ethylacetat) ergibt 97 mg (99 %) Ethyl-2-{3,5-dimethyl-4-[(3-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilino}-2-oxoacetat.

20

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 1,33, t, 3H; 2,08, s, 6H; 2,11 s, 3H; 4,31, quart, 2H; 6,62, s, 2H; 7,08, m, 1H; 7,25, dd, 1H; 7,52, s, 2H; 10,66, s, 1H; 10,70, s, 1H.

Beispiel 4

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]oxamsäure-
ethylester



5

457 mg (1,14 mmol) 4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 0,2 ml (1,43 mmol) Triethylamin versetzt und unter Argon mit 210 mg (1,53 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid - gelöst in 50 ml Dichlormethan - innerhalb von 1 Stunde bei Raumtemperatur tropfenweise umgesetzt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 100 ml Pufferlösung (pH = 7,0) abgebrochen, die Dichlormethanschicht abgetrennt und die wässrige Schicht dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei ein graues Pulver zurückbleibt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an 200 ml Kieselgel, mit Toluol unter Zugabe von Essigester im Gradientenverfahren (490 ml Toluol/10 ml Essigester bis 400 ml Toluol/100 ml Essigestergemisch) gereinigt.

10

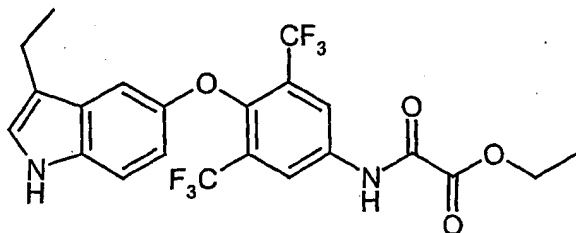
15

20

Ausbeute: 492,5 mg (81,4 %)
R_f: 0,36 (Toluol:Essigester = 9:1)
HPLC: rt (%) = 5,16 (94,28)

Beispiel 5

N-[4-(3-Ethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]oxamsäure-
ethylester



5

In Anlehnung an die Vorschrift des Beispiels 4 werden 326,7 mg (0,84 mmol) 4-(3-Ethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin mit 235,0 mg (1,72 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid in Gegenwart von 0,13 ml (0,93 mmol) Triethylamin und 40 ml Dichlormethan umgesetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 80 mg (0,59 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid - gelöst in 50 ml Dichlormethan - innerhalb von 15 Minuten zugetropft.

10

15

Nach Addition des Säurechlorids erfolgt gemäß Vorschrift aus Beispiel 4 die Isolierung und Chromtographie des Produktes.

Ausbeute: 345,6 mg (94,2 %)

R_f: 0,38 (Toluol:Essigester = 9:1)

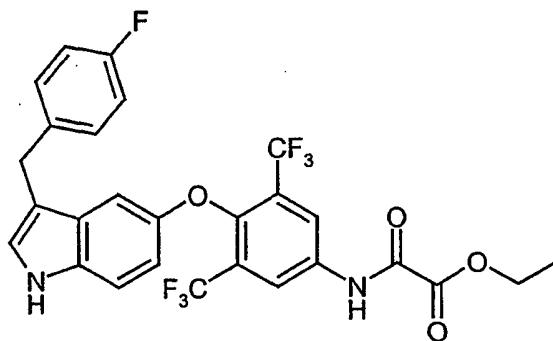
HPLC: rt (%) = 4,98 (94,2)

20

1 %ige HClO₄/Acetonitril

Beispiel 6

Ethyl-[[4-[[3-(4-fluorobenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]
amino}(oxo)acetat



5

106 mg (0.12 mmol) 4-[[3-(4-Fluorobenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin und 13 mg (0.13 mmol) Triethylamin werden zusammen in 1.3 ml Dichlormethan vorgelegt. Man tropft 22 mg (0.16 mmol) Oxalsäureesterchlorid zu und rührt 3 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt, die Phasen getrennt, die organische Phase noch 1 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. Durch chromatographische Reinigung (Toluol/Acetonitril) erhält man 33 mg (40 %) Ethyl-[[4-[[3-(4-fluorobenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]amino}(oxo)acetat.

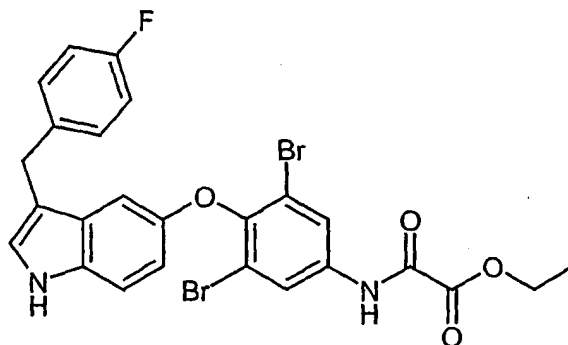
10

15

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.48, t, 3H; 3.95, s, 2H; 4.48, quart, 2H; 6.42, d, 1H; 6.88, m, 4H; 7.12, m, 2H; 7.23, m, 1H; 7.90, s, breit, 1H; 8.21, s, 2H; 9.10, s, breit, 1H.

Beispiel 7

Ethyl-[(3,5-dibromo-4-{[3-(4-fluorobenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino]-
(oxo)acetat



5

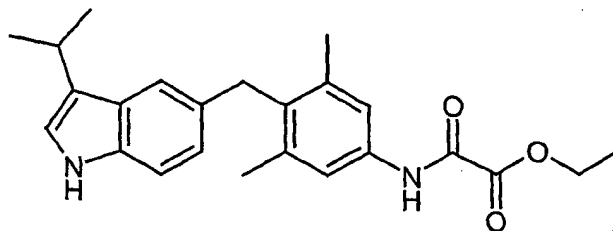
50 mg (0.10 mmol) 3,5-Dibromo-4-{[3-(4-fluorobenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}anilin und 11 mg (0.11 mmol) Triethylamin werden zusammen in 1,3 ml Dichlormethan vorgelegt. Man tropft 19 mg (0.14 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid zu und rührt 3 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt, die Phasen getrennt, die organische Phase noch 1x mit gesättigter NaCl-Lösung ge-
 10 waschen, getrocknet und einrotiert. Durch chromatographische Reinigung (Toluol/Acetonitril) erhält man 34 mg (57 %).

15

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.45, t, 3H; 3.96, s, 2H; 4.45, quart, 2H; 6.57, d, 1H; 6.88, m, 4H; 7.17, m, 2H; 7.28, m, 1H; 7.90, s, breit, 1H; 7.95, s, 2H; 8.87, s, 1H.

Beispiel 8

Ethyl-(4-{[3-isopropyl-1H-indol-5-yl]methyl}-3,5-dimethyl-phenyl-amino)-
(oxo)acetat



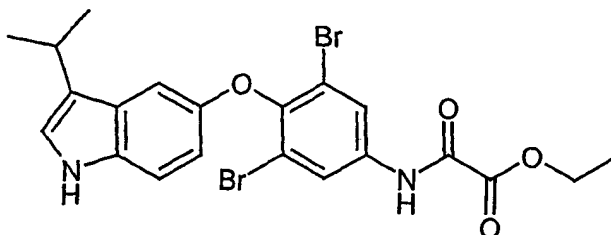
20

- 8 mg 4-[(3-Isopropyl-1*H*-indol-5-yl)methyl]-3,5-dimethylanilin (0.026 mmol) und 5 mg (0.035 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid werden in 1 ml Dichlormethan vorgelegt. 3 mg (0.029 mmol) Triethylamin, gelöst in 1 ml Dichlormethan werden innerhalb von ca. 20 min bei 0°C hinzugegeben. Man rührt 4 h bei 0°C. Man verdünnt mit 5 ml Dichlormethan, extrahiert mit NaHCO₃- und NaCl-Lösung, trocknet die organische Phase und rotiert ein. Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat=7:1) ergibt 10 mg Ethyl-(4-[(3-isopropyl-1*H*-indol-5-yl)methyl]-3,5-dimethyl-phenyl-)-amino-(oxo)acetat.

R_f (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1) = 0.35

Beispiel 9

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dibrom-phenyl]-oxamidsäure-ethylester



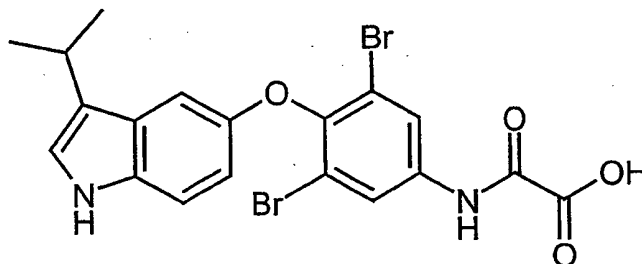
5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4 aus 128,7 mg (0,3 mmol) 4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dibrom-phenylamin und 55,9 mg (0,41 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid in Gegenwart von 0,05 ml (0,36 mmol) Triethylamin. Das Rohprodukt wird aus 20 ml Toluol durch Zugabe von Cyclohexan umgefällt, im Ultraschallbad verrührt, abgesaugt, auf der Nutsche mit Cyclohexan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 156,1 mg (97,6 %)
Rf: 0,53 (Toluol : Essigester = 8:2)
MS (DCI): 525 ($[M+H]^+$, 40 %)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =1,29 (d, 6H); 1,45 (t, 3H); 3,09 (quin, 1H); 4,44 (quart, 2H); 6,78 (dd, 1H); 6,96 (dd, 2H); 7,26 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,97 (s, 2H); 8,88 (s, 1H) ppm.

20

Beispiel 10N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dibrom-phenyl]-oxamidsäure

5

35 mg (0,067 mmol) Oxamidsäure-ethylester aus Beispiel 9 werden unter Argon in 2 ml Dioxan gelöst und 0,9 ml 1 molare Natronlauge zugetropft. Nach 6 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1 ml 1 molarer Salzsäure und 3 ml NH_4Cl -Lösung unter Zusatz von 40 ml Essigester versetzt, die Essigester-Schicht abgetrennt und wässrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mittels Toluol/Essigester (1:1) und Essigester/Methanol (1:1).

15

Ausbeute: 21,3 mg (64,5 %)

MS (ES): 497 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %)

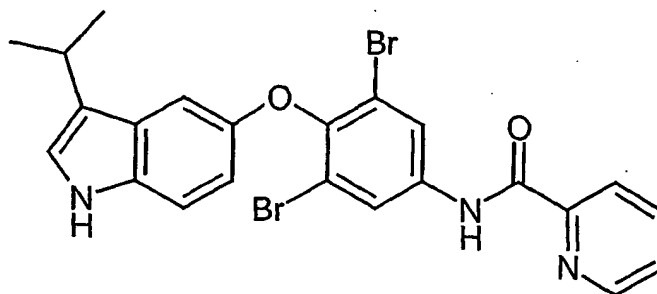
HPLC: rt (%) = 4,43 (100 %)

0,01 mol. H_3PO_4 /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

20

Fluss 0,75 ml/Min, 210 nm.

Beispiel 11Pyridin-2-carbonsäure[3,5-dibrom-4-(3-isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-phenyl]-amid

5 Zu einer Lösung von 110 mg (0,26 mmol) Phenylamin-derivat aus Beispiel XVI in 10 ml Dichormethan werden nacheinander 0,11 ml (0,79 mmol) Triethylamin und 60 mg (0,40 mmol) Picolinoylchlorid Hydrochlorid bei Eiskühlung hinzugefügt. Anschließend wird ohne Kühlung bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt, die Reaktionslösung mit 60 ml Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Toluol und Toluol/Acetonitril (25:1) gereinigt.

10

Ausbeute: 115,2 mg (82,4 %)

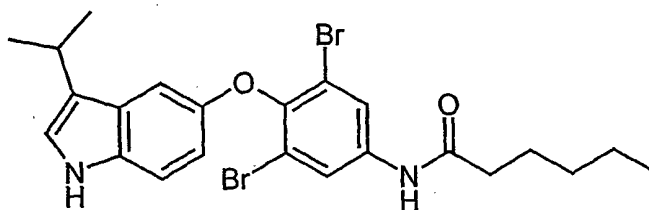
Rf: 0,67 (Toluol : Acetonitril = 4:1)

15 MS (DCI): 545 ([M+NH₄]⁺, 52 %)

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=1,3 (d, 6H); 3,19 (quin, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,95-6,99 (dd, 2H); 7,27 (d, 1H); 7,48-7,55 (m, 1H); 7,81 (breites s, 1H); 7,93 (m, 1H); 8,13 (s, 2H); 8,3 (d, 1H); 8,51 (m, 1H); 10,1 (s, 1H) ppm.

Beispiel 12

Hexansäure[3,5-dibrom-4-(3-isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-phenyl]-amid



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 11 aus 80 mg (0,19 mmol) Phenylamin-derivat aus Beispiel XVI, 30 mg (0,25 mmol) n-Hexanoylchlorid und 0,03 ml (0,21 mmol) Triethylamin in 10 ml Dichlormethan. Die Reaktionslösung wird in gesättigter NH_4Cl - und NaHCO_3 -Lösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert.

15

Ausbeute: 80,9 mg (80,3 %)

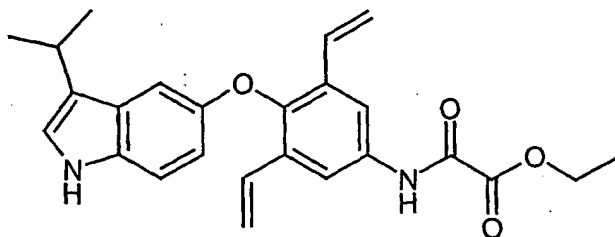
Rf: 0,35 (Toluol : Essigester = 9:1)

MS (DCI): 538 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 68 %)

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ =0,91 (t, 3H); 1,29 (d, 6H); 1,37 (m, 4H); 1,73 (m, 2H); 2,37 (t, 2H); 3,08 (quin, 1H); 6,78 (dd, 1H); 6,95 (dd, 2H); 7,08 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,85 (s, 2H) ppm.

Beispiel 13

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-divinyl-phenyl]-oxamidsäure-ethlyester



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 4 aus 62,2 mg (0,2 mmol) Indol-derivat aus Beispiel XVIII und 36,0 mg (0,26 mmol) Oxalsäure-ethylesterchlorid in Gegenwart von 0,03 ml (0,21 mmol) Triethylamin. Das Produkt wird mit Diisopropylether kristallisiert.

10

Ausbeute: 57,1 mg (68,2 %)

Rf: 0,29 (Toluol : Essigester = 9:1)

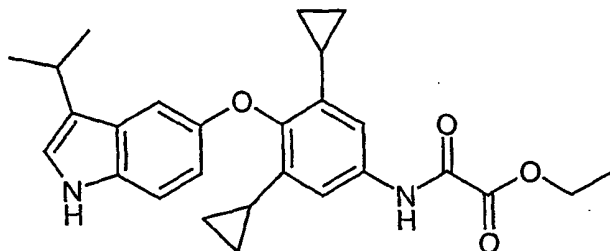
MS (ESI): 441 ($[M+Na]^+$, 100 %)

15

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ =1,27 (d, 6H); 1,46(t, 3H); 3,03 (quin, 1H); 4,45 (quart, 2H); 5,21 (d, 2H); 5,77 (d, 2H); 6,72 (dd, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,9 (dd, 2H); 7,21 (d, 1H); 7,79 (breites s, 1H); 7,85 (s, 2H); 8,9 (s, 1H) ppm.

Beispiel 14

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dicyclopropyl-phenyl]-oxamsäure-
ethylester



5

In Anlehnung an die Vorschrift des Beispiels 4 werden 40 mg (0,13 mmol) Indol-
derivat des Beispiels XV mit 30 mg (0,19 mmol) Oxalsäure-ethylesterchlorid in
Gegenwart von 0,02 ml (0,15 mmol) Triethylamin in 8 ml Dichlormethan umgesetzt.

10 Nach Isolierung und Chromatographie des Rohproduktes erhält man 8,1 mg
(15,7 %).

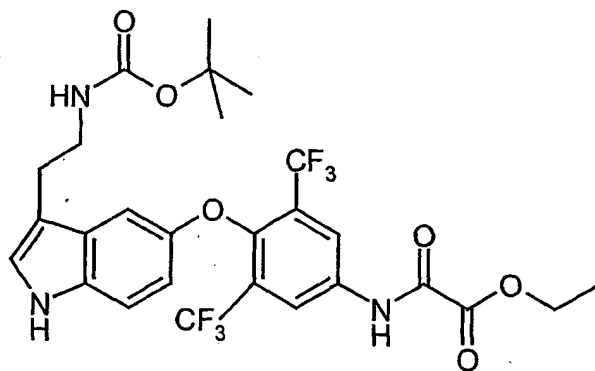
MS (ESI): 496 ($[M+Na]^+$, 96,8 %)

Rf: 0,58 (Toluol:Acetonitril = 8:2)

15 HPLC: rt (%) = 5,24 (96,8 %)
0,01 mol. H_3PO_4 /Acetonitril.
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)
Fluss 0,75 ml/Min, 210 nm.

Beispiel 15

N-{[3-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-ethyl)-1H-indol-5-yloxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-oxamidsäure-ethylester



5

In Anlehnung an die Vorschrift des Beispiels 4 werden 254,3 mg (0,51 mmol) Indolderivat des Beispiels XXII mit 93,1 mg (0,68 mmol) Oxalsäureethyl-esterchlorid in Gegenwart von 0,08 ml (0,56 mmol) Triethylamin in 35 ml Dichlormethan in 2,5 Stunden umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte an ca. 80 ml Kieselgel mit Toluol/Acetonitril (isokratisch, 9:1).

10

Ausbeute: 331,7 mg (100 %)

MS (ESI): 604 ($[M+H]^+$, 15 %)

Rf: 0,38 (Toluol:Acetonitril = 8:2)

15

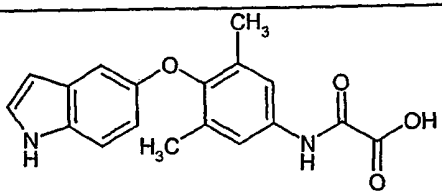
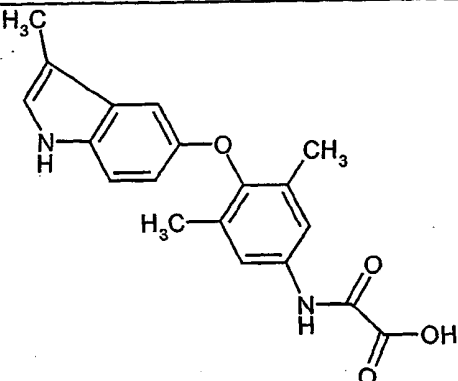
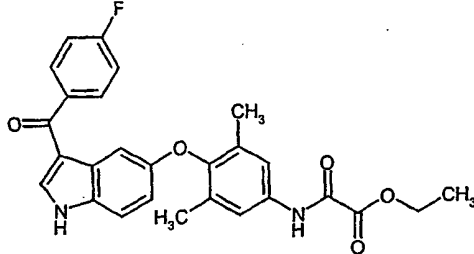
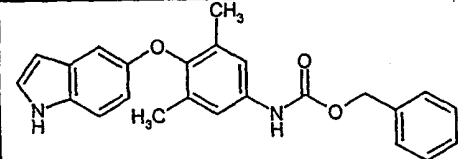
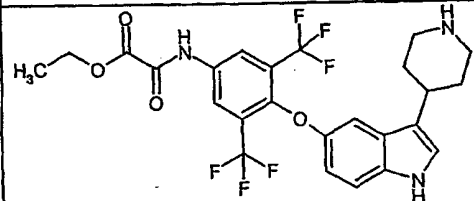
HPLC: rt (%) = 4,80 (94,3 %)

1 %-ige HClO₄/Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss 0,75 ml/Min, 210 nm.

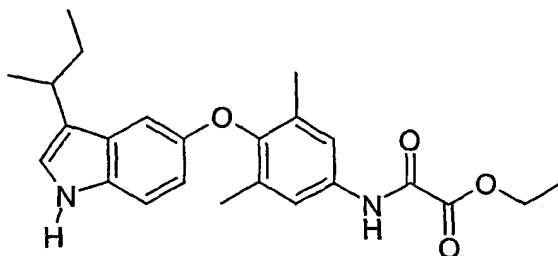
In Analogie zu den vorstehenden Beispielen werden die folgenden Beispiele hergestellt:

Beispiel Nr.	Struktur
16	
17	
18	
19	
20	

Beispiel Nr.	Struktur
21	
22	
23	
24	
25	

Beispiel 26

N-[4-(sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester



1,52 g (4,93 mmol) 4-(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethylphenylamin werden in 200 ml Dichlormethan gelöst, unter Rühren bei Raumtemperatur 0,44 ml (5,43 mmol) Pyridin und anschließend 0,75 ml (6,66 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid unter Argon zugetropft.

Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird zur Reaktionslösung Puffer von pH = 7 zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung, 1 N-Salzsäure, NaHCO₃-Lösung und zum Schluss nochmals mit Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand gelöst in wenig Toluol über Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 1,82 g (90,4 %)

HPLC $t_r = 5,11$ (96,0 %)

0,01 mol H₃PO₄/Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

MS (ESI): 409 ([M+H]⁺, 100 %)

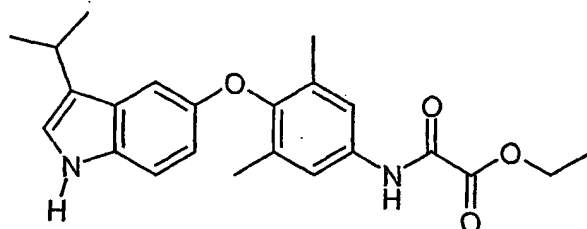
R_f = 0,31 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,85 (t, 3H); 1,24 (d, 3H); 1,43 (t, 3H); 1,53 – 1,78 (m, 2H); 2,15 (s, 6H); 2,81 (quart., 1H); 4,43 (quart., 2H); 6,72 (dd, 1H); 6,86 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,4 (s, 2H); 7,81 (s, 1H); 8,8 (s, 1H).

Die folgenden Verbindungen (Beispiel 27 bis 40) werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 26 hergestellt:

Beispiel 27

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester



5

Reaktanden:

12,78 g (43,41 mmol) 4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenylamin

8,0 g (58,6 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid

10 3,86 ml (47,75 mmol) Pyridin

in 350 ml Dichlormethan

Ausbeute: 17,16 g (97,6 %)

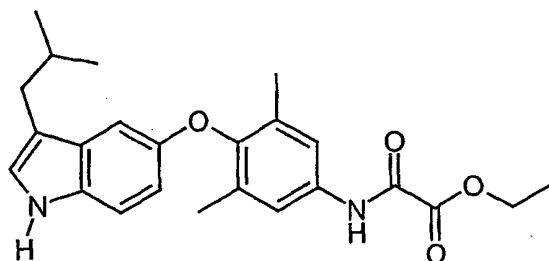
MS (ESI): 315 ($[M+H]^+$, 100 %)15 $R_f = 0,29$ (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

300 MHz, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,26 (d, 6H); 1,43 (t, 3H); 2,17 (s, 6H); 3,06 (quin., 1H); 4,42 (quart., 2H); 6,73 (dd, 1H); 6,87 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,39 (s, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,78 (s, 1H).

20

Beispiel 28

N-[4-(3-Isobutyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester



5

Reaktanden:

0,13 g (0,41 mmol) 4-(3-Isobutyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethylphenylamin

0,08 g (0,55 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid

0,04 ml (0,49 mmol) Pyridin

10

in 10 ml Dichlormethan

Ausbeute: 32,2 mg (19,5 %)

MS (ESI): 409 ($[M+H]^+$, 12 %)

HPLC $r_t = 5,23$ (77,6 %)

15

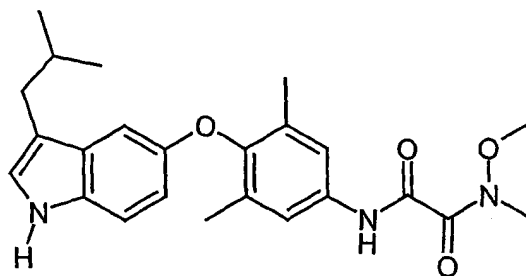
0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

Beispiel 29

N-[4-(3-Isobutyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-N'-methoxy-N'-methyl-oxalamid



5

Reaktanden:

80 mg (0,259 mmol) 4-(3-Isobutyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenylamin

0,025 ml (0,311 mmol) Pyridin

10 59 mg (0,389 mmol) (Methoxy-methylamino)-oxo-acetylchlorid
in 6 ml Dichlormethan

Ausbeute: 85,2 mg (77,6 %)

MS (ESI): 424 ($[M+H]^+$, 100 %)

15 HPLC: rt = 4,81 (94,6 %)

0,5 % HClO₄/Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

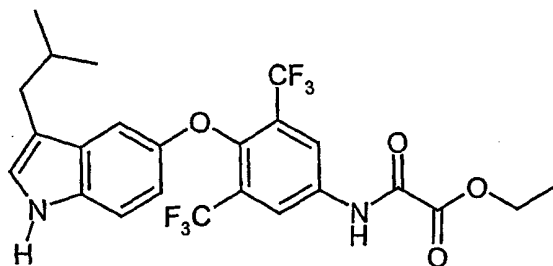
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

R_f: 0,44 (Toluol : Ethylacetat = 8:2)

20

Beispiel 30

N-[4-(3-Isobutyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-
ethylester



5

Reaktanden:

0,54 g (1,31 mmol) 4-(3-Isobutyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl-
amin

10 0,24 g (1,76 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid

0,12 ml (1,44 mmol) Pyridin

in 10 ml Dichlormethan

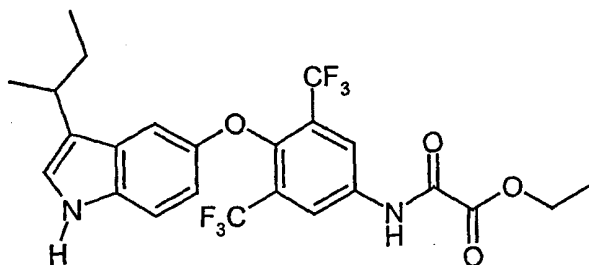
Ausbeute: 354 mg (52,5 %)

15 MS (ESI): 517 ($[M+H]^+$, 100 %)

$R_f = 0,34$ (Toluol : Acetonitril = 9:1)

Beispiel 31

20 N-[4-(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-
ethylester



Reaktanden:

170 mg (0,4 mmol) 4-(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl-amin

- 5 0,062 ml (0,44 mmol) Triethylamin
 0,062 ml (0,54 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid
 in 30 ml Dichlormethan

Ausbeute: 197,4 mg (93,8 %)

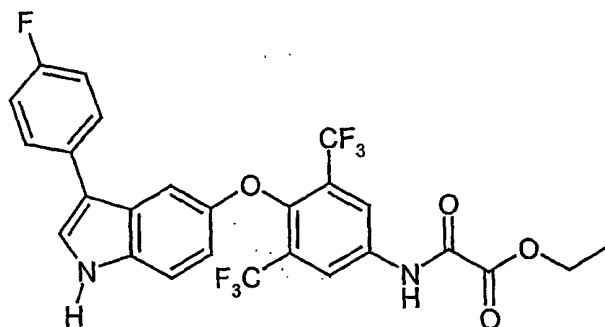
- 10 $R_f = 0,44$ (Dichlormethan)

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0,84 (t, 3H), 1,24 (d, 3H); 1,47 (t, 3H); 1,42 – 1,77 (m, 2H); 2,81 (quart, 1H); 4,47 (quart, 2H); 6,72 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,24 (s, 2H); 9,09 (s, 1H).

Beispiel 32

N-[4-{3-(4-Fluorphenyl)-1H-indol-5-yloxy}-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-
oxamidsäure-ethylester

5



Reaktanden:

30 mg (0,066 mmol) 4-[3-(4-Fluorphenyl)-1H-indol-5-yloxy]-3,5-bis-trifluormethyl-
phenylamin

10

0,01 ml (0,073 mmol) Pyridin

0,01 ml (0,09 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid

in 10 ml Dichlormethan

15

Ausbeute: 23,6 mg (62,8 %)

MS (LC-Methode, ES⁺): 572 ([M+NH₄]⁺, 100 %)

HPLC: rt = 5,00 (97,4 %)

0,5 % HClO₄/Acetonitril

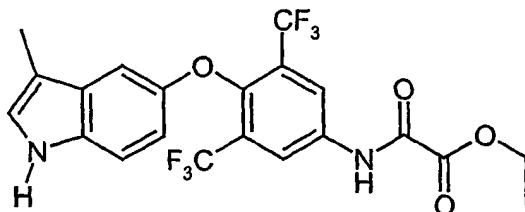
Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

20

Fluss: 0,75 ml /Min.; 210 nm

Beispiel 33

N-[4-(3-Methyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethylphenyl]-oxamsäure-
ethylester



5

Reaktanden:

270 mg (0,673 mmol) 4-(3-Methyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl-
amin

10 0,06 ml (0,74 mmol) Pyridin

0,101 ml (0,91 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid

in 35 ml Dichlormethan

Ausbeute: 307,7 mg (93,3 %)

15 MS (DCI): 492 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

$R_f = 0,17$ (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

HPLC $rt = 4,88$ (96,7 %)

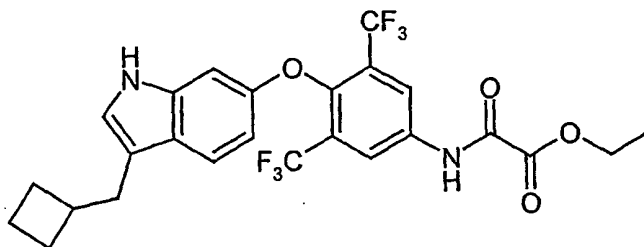
0,01 mol H_3PO_4 /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

20 Fluss: 0,75 m/Min.; 210 nm

Beispiel 34

4-[N-(3-Cyclobutylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamid-säure-ethylester



5

Reaktanden:

64 mg (0,15 mmol) 4-(3-Cyclobutylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluoromethyl-phenylamin

10 0,013 ml (0,16 mmol) Pyridin

0,023 ml (0,202 mol) Oxalsäureethylesterchlorid

in 16 ml Dichlormethan

Ausbeute: 68 mg (77,9 %)

MS (ESI): 529 ($[M+H]^+$, 42 %)

15 HPLC $r_t = 5,20$ (90,4 %)

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

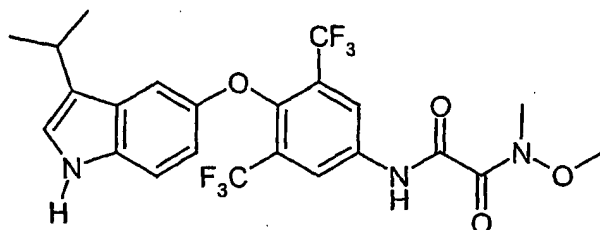
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

$R_f = 0,16$ (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

20

Beispiel 35

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-N'-methoxy-N'-methoxy-oxalamid



Reaktanden:

100 mg (0,249 mmol) 4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin

0,022 ml (0,273 mmol) Pyridin

51 mg (0,336 mmol) (Methoxy-methylamino)-oxo-acetylchlorid
in 10 ml Dichlormethan

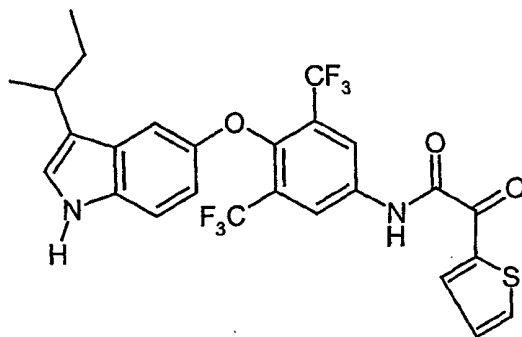
Ausbeute: 77,5 mg (60,3 %)

MS (ESI): 518 ($[M+H]^+$, 100 %)

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1,27 (d, 6H); 1,5 (s, 3H); 3,05 (quin., 1H); 3,84 (s, 3H); 6,73 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,21 (s, 2H); 9,65 (s, 1H).

Beispiel 36

N-[4-(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-C-oxo-C-thiophen-2-yl-acetamid



5

Reaktanden:

100 mg (0,24 mmol) 4-(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylamin

21 µl (0,264 mmol) Pyridin

10 62,8 mg (0,36 mmol) 2-Thiophenglyoxyloylchlorid
in 8 ml Dichlormethan

Ausbeute: 68 mg (51,1 %)

MS (LC-Methode, ES⁺): 555 ([M+H]⁺, 100 %)

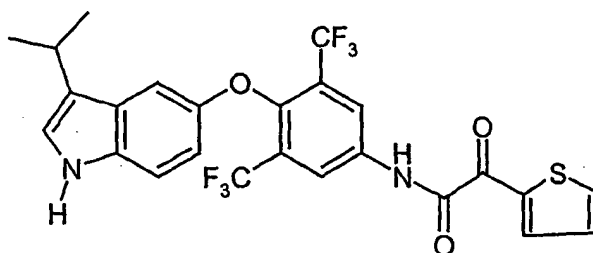
15

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0,85 (t, 3H); 1,25 (d, 3H); 1,51 – 1,75 (m, 2H); 2,81 (quin., 1H); 6,72 (dd, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,15 – 7,39 (m, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,92 (dd, 1H); 8,32 (s, 2H); 8,53 (dd, 1H); 9,37 (s, 1H).

Beispiel 37

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-C-oxo-C-thiophen-2-yl-acetamid

5



Reaktanden:

100 mg (0,248 mmol) 4-(3-Isopropyl)-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl)-phenylamin

10 0,1 ml (1,236 mmol) Pyridin

86,8 mg (0,497 mmol) 2-Thiophenylglyoxyloyl-chlorid
in 5 ml Dichlormethan

Ausbeute: 69 mg (51,4 %)

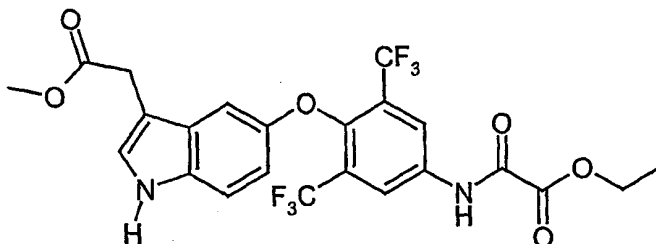
15 MS (ESI): 541 ([M+H]⁺, 100 %)

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1,27 (d, 6H); 3,04 (quin., 1H); 6,73 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,13 – 7,28 (m, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,92 (dd, 1H); 8,3 (s, 2H); 8,53 (dd, 1H); 9,35 (s, 1H).

20

Beispiel 38

N-[4-(3-Methoxycarbonylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester



5

Reaktanden:

150 mg (0,347 mmol) 4-(3-Methoxycarbonyl-methyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-trifluor-methyl-phenylamin

10 0,031 ml (0,382 mol) Pyridin

0,052 ml (0,468 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid
in 10 ml Dichlormethan

Ausbeute: 118 mg (63,9 %)

15 MS (ESI): 532 ($[M+H]^+$, 53 %)

HPLC $t_r = 4,75$ (87,4 %)

0,5 % HClO₄/Acetonitril

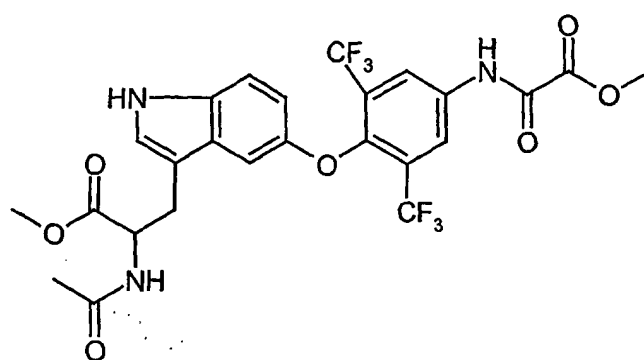
Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

20

Beispiel 39

2-Acetylamino-3-(5-{2,6-bis-trifluormethyl-4-[(1-ethoxycarbonyl-methanoyl)-amino]-phenoxy}-1H-indol-3-yl)-propionsäure-methylester (DL)



5

Reaktanden:

218 mg (0,368 mmol) 2-Acetylamino-3-[5-(4-amino-2,6-bis-trifluormethyl-phenoxy)-1H-indol-3-yl]-propionsäuremethylester (DL)

10 0,033 ml (0,405 mmol) Pyridin

0,056 ml (0,497 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid

in 15 ml Dichlormethan

Ausbeute: 171,9 mg (90,4 %)

MS (ESI): 604 ($[M+H]^+$, 30 %)

15 $R_f = 0,23$ (Toluol : Ethylacetat = 1:2)

HPLC $rt = 4,42$

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

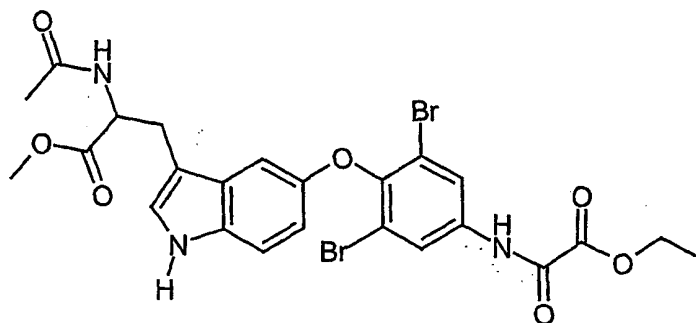
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

20

Beispiel 40

2-Acetylamino-3-(5-{2,6-dibrom-4-[(1-ethoxycarbonyl-methanoyl)-amino]-phenoxy}-1H-indol-3-yl)-propionsäure-methylester (DL)

5

**Reaktanden:**

219 mg (0,22 mmol) 2-Acetylamino-3-[5-(4-amino-2,6-dibrom-phenoxy)-1H-indol-3-yl]-propionsäuremethylester (DL)
 0,02 ml (0,242 mmol) Pyridin
 0,034 ml (0,297 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid
 in 10 ml Dichlormethan

15 Ausbeute: 100 mg (72,6 %)

MS (ESI): 646 ($[M+Na]^+$, 72 %)

HPLC $rt = 4,31$ (92,4 %)

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

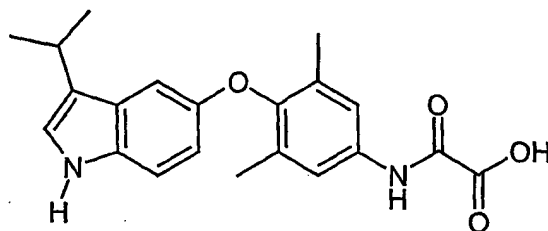
20 Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

200 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H); 1,93 (s, 3H); 3,21 (d, 2H); 3,68 (s, 3H); 4,45 (quart., 2H); 4,86 – 4,95 (m, 1H); 5,93 (d, 1H); 6,81 (dd, 2H); 6,99 (d, 1H); 7,3 (s und d, 3H); 8,04 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).

25

Beispiel 41

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamidsäure



5

12,4 g (31,43 mmol) Oxamidsäure-ethylester aus Beispiel 27 werden unter Argon in 1300 ml Dioxan gelöst, 330 ml 1 molare Natronlauge hinzugegeben und ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle auf Edukt). Die Reaktionslösung wird danach mit konzentrierter Salzsäure auf pH 4 angesäuert, mit Natriumchlorid (Test) gesättigt und mit Ethylacetat viermal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wird die Substanz in Dichlormethan bei 40°C gelöst und durch Zugabe der 10-fachen Menge von Cyclohexan wieder ausgefällt, abgesaugt, mit Cyclohexan gewaschen und über Nacht bei 70°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

15

Ausbeute: 11,49 g (99,7 %)

MS (ESI): 367 ($[M+H]^+$, 100 %)

20

300 MHz ^1H -NMR (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 6H); 2,06 (s, 6H); 6,61 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,53 (s, 2H); 10,43 (s, 1H); 10,61 (s, 1H).

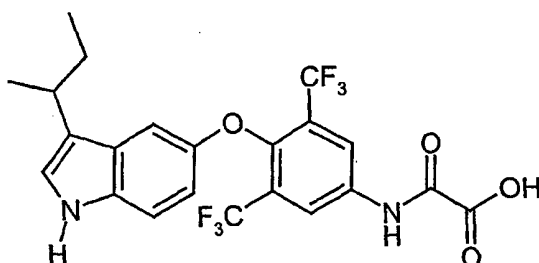
 $R_f = 0,18$ (Dichlormethan/Methanol = 9:1)

25

Die folgenden Verbindungen (Beispiel 42 und 43) werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 41 hergestellt:

Beispiel 42

N-[4-(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure



5

Reaktanden:

90 mg (0,174 mmol) Oxamidsäure-ethylester aus Beispiel 31

2,15 mg 1 molare Natronlauge und 4,5 ml Dioxan

10

Ausbeute: 75,8 mg (87,3 %)

MS (LC-Methode, ES⁺): 489 ([M+H]⁺, 15 %)

HPLC rt = 4,76 (98,0 %)

0,5 % HClO₄/Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

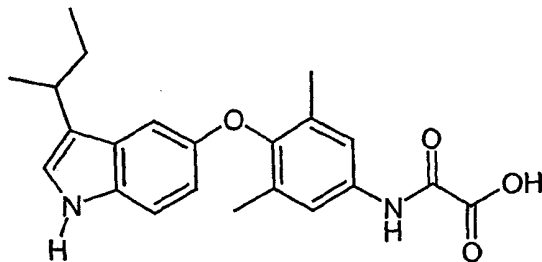
15

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

R_f = 0,16 (Ethylacetat : Methanol = 9:1)

Beispiel 4320

N-[4-(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxamidsäure



Reaktanden:

17 mg (0,042 mmol) Oxamidsäureethylester aus Beispiel 26

0,45 ml 1 molare Natronlauge und 1,2 ml Dioxan

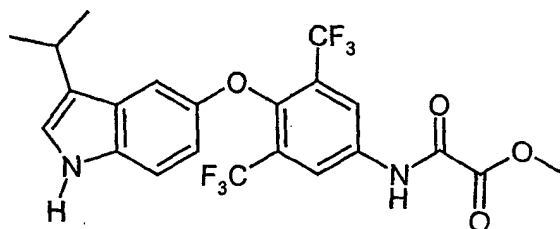
5 Ausbeute: 15,8 mg (100 %)

MS (ES): 403 ($[M+Na]^+$, 84 %)

300 MHz 1H -NMR (d_6 -DMSO): 0,79 (t, 3H); 1,18 (d, 3H); 1,45 – 1,65 (m, 2H); 2,03 (s, 6H); 2,7 (quart., 1H); 6,6 (dd, 1H); 6,7 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,55 (s, 2H); 10,37 (s, 1H); 10,68 (s, 1H).

Beispiel 44

15 N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-methylester



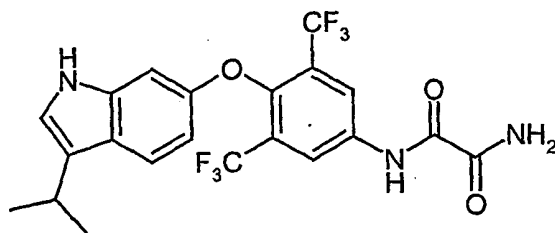
10 mg N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamid-säure-ethylester (Beispiel 4) werden in 10 ml Methanol bei 40°C gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösemittels erhält man quantitativ den Methylester.

MS (DCI): 506 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

R_f = 0,27 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

Beispiel 45

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxalamid



5

200 mg (0,4 mmol) N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester (Beispiel 4) werden in 4 ml Methanol p.a. gelöst und bei -10°C Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 4 Tagen stehenlassen bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

10

Ausbeute: 185,5 mg (98,4 %)

MS (ESI): 474 ([M+H]⁺, 100 %)

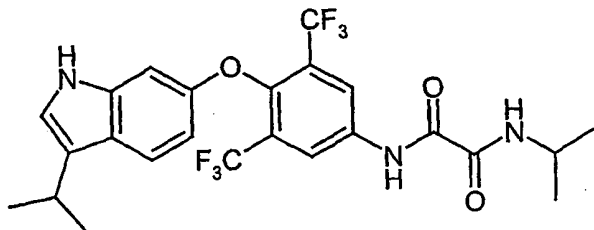
15

200 MHz ¹H-NMR (d₆-DMSO): 1,17 (d, 6H); 2,94 (quin., 1H); 6,61 (dd, 1H); 6,7 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 8,1 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,7 (s, 2H); 10,72 (d, 1H).

Beispiel 46

20

N-Isopropyl-N'-[4-(3-isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxalamid



100 mg (0,2 mmol) N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester (Beispiel 4) werden in 3 ml Ethanol p.a. gelöst, auf 0°C gekühlt und unter Argon und Rühren 0,136 ml (1,59 mmol) Isopropylamin hinzugegeben. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und engt anschließend die Lösung bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird in Cyclohexan verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 85,7 mg (83,5 %)

MS (DCI): 533 ($[M+NH_4]^+$, 60 %)

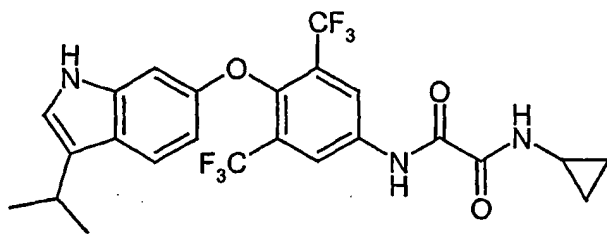
10

200 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,28 (dd, 12H); 3,05 (quin., 1H); 4,12 (m, 1H); 6,72 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,28 (s, 2H); 9,67 (s, 1H).

15 Die folgenden Verbindungen (Beispiele 47 bis 48) werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 46 hergestellt:

Beispiel 47

20 N-Cyclopropyl-N'-[4-(3-isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxalamid



Reaktanden:

25 100 mg (0,199 mmol) N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]oxamidsäure-ethylester (Beispiel 4)

0,11 ml (1,59 mmol) Cyclopropylamin in 4 ml Ethanol p.a.

- 143 -

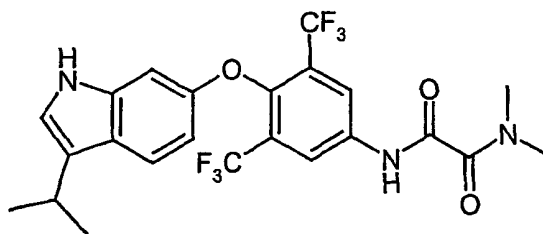
Ausbeute: 84,6 mg (82,8 %)

MS (DCI): 531 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

300 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$): 0,7 (m, 2H); 0,91 (m, 2H); 1,27 (d, 6H); 2,88 (m, 1H);
3,04 (quin., 1H); 6,71 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,5 (s, 1H);
7,79 (s, 1H); 8,24 (s, 2H); 9,55 (s, 1H).

Beispiel 48

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-N',N'-dimethyl-oxalamid



Reaktanden:

100 mg (0,199 mmol) N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester (Beispiel 4)
1,592 ml (1,592 mmol) Dimethylamin als 2,0 molare Lösung in Tetrahydrofuran
in 3 ml Ethanol p.a.

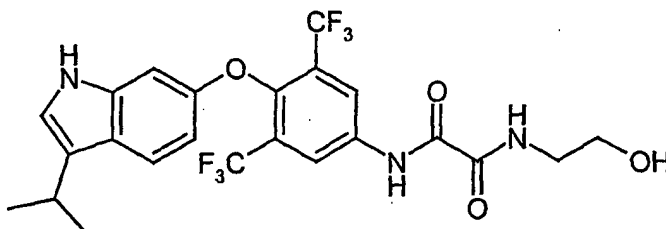
Ausbeute: 90,7 mg (90,9 %)

MS (DCI): 519 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

300 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,27 (d, 6H); 3,04 (quart., 1H); 3,11 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 6,71 (dd, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,21 (s, 2H); 9,65 (s, 1H).

Beispiel 49

N-(2-Hydroxyethyl)-N'-[4-(3-isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxalamid



Reaktanden:

100 mg (0,199 mmol) N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester (Beispiel 4)

0,12 ml (1,99 mmol) 2-Aminoethanol

in 4 ml Ethanol p.a.

Ausbeute: 60 mg (51,6 %)

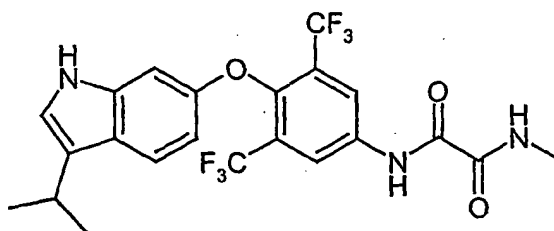
MS (ESI): 518 ([M+H]⁺, 100 %)

300 MHz ¹H-NMR (d₆-DMSO): 1,19 (d, 6H); 2,95 (quin., 1H); 3,17 – 3,34 (m, 2H); 3,41 – 3,55 (m, 2H); 4,73 (sext, 1H); 6,61 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 8,52 (m, 1H); 8,7 (s, 2H); 8,88 (t, 1H); 10,7 (d, 1H).

R_f = 0,12 (Toluol : Ethylacetat = 8:2)

Beispiel 50

N-[N-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-N'-methyl-oxalamid



Reaktanden:

100 mg (0,199 mmol) N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester (Beispiel 4)

0,498 ml (0,995 mmol) Methylamin als 2 molare Lösung in Tetrahydrofuran
5 in 3 ml Ethanol p.a.

Ausbeute: 79,3 mg (81,7 %)

MS (LC-Methode, ES^+): 488 ($[M+H]^+$, 100 %)

$R_f = 0,33$ (Toluol : Ethylacetat = 8:2)

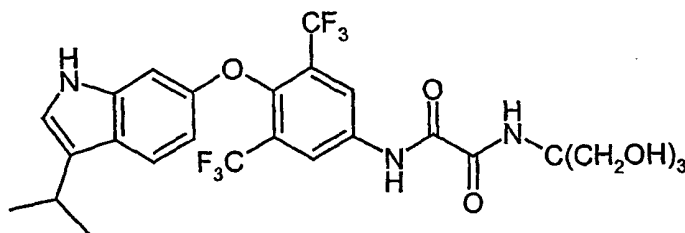
10

300 MHz 1H -NMR (d_6 -DMSO): 1,18 (d, 6H); 2,75 (d, 3H); 2,97 (quin., 1H); 6,61 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 8,7 (s, 2H), 9,0 (s, 1H); 10,69 (s, 1H); 11,31 (s, 1H).

15

Beispiel 51

N-(2-Hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-N'-[4-(3-isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxalamid



20

100 mg (0,199 mmol) N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester (Beispiel 4)

241 mg (1,99 mmol) Tris-(hydroxymethyl)-methylamin
in 4 ml Ethanol und 0,3 ml Wasser

25

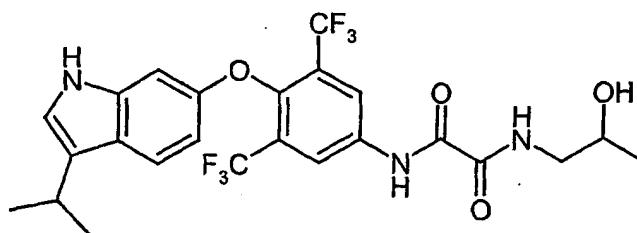
Ausbeute: 30,8 mg (26,8 %)

MS (DCI): 594 ($[M+NH_4]^+$, 64 %)

$R_f = 0,5$ (Toluol : Ethylacetat = 1:9)

Beispiel 52

5 N-(2-Hydroxy-propyl)-N'-[4-(3-isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxalamid



Reaktanden:

80 mg (0,159 mmol) N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl]-oxamidsäure-ethylester (Beispiel 4)
10 0,123 ml (1,59 mmol) 1-Amino-2-propanol
in 4 ml Ethanol p.a.

Ausbeute: 36,8 mg (43,5 %)

15 MS (ESI): 532 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC rt = 4,78 (100 %)

0,5 % HClO₄/Acetonitril

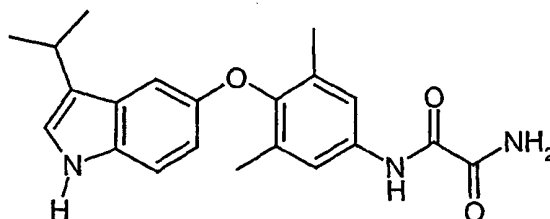
Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

20

Beispiel 53

N-[4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenyl]-oxalamid



Reaktanden:

100 mg (0,240 mmol) Oxamidsäure-ethylester aus Beispiel 27

Ammoniak-Zufuhr bis zu Sättigung

in 10 ml Ethanol p.a.

Ausbeute: 87,7 mg (100 %)

MS (ESI): 366 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC $rt = 4,58$ (100 %)

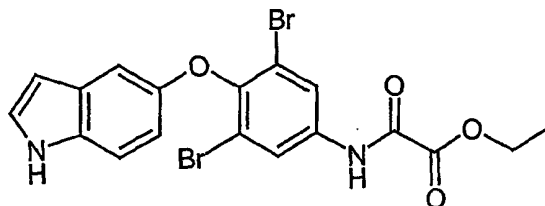
0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min., 210 nm

Beispiel 54

[(3,5-Dibrom-4-{1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]amino](oxo)essigsäureethylester



Zu einer Suspension von 1,67 g (4,37 mmol) 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-1H-indol und 531 mg (5,25 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung eine Lösung von 656 mg (4,81 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid in 5 ml

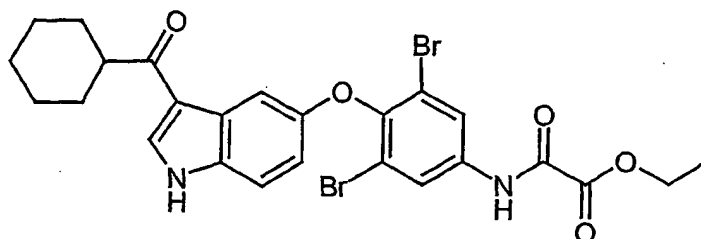
- 148 -

Dichlormethan zugetropft. Das Gemisch wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, danach wird die organische Phase 1x mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 2,13 g (87 %) des [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylesters in guter Reinheit.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.33, t, 3H; 4.33, q, 2H; 6.32, m, 1H; 6.71, m, 2H; 6.74, dd, 1H; 7.33, m, 1H; 7.35, d, 1H; 8.22, s, 2H; 11.05, s, breit, 1H; 11.10, s, breit, 1H.

Beispiel 55

[(3,5-Dibrom-4-{[3-cyclohexylcarbonyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-essigsäureethylester



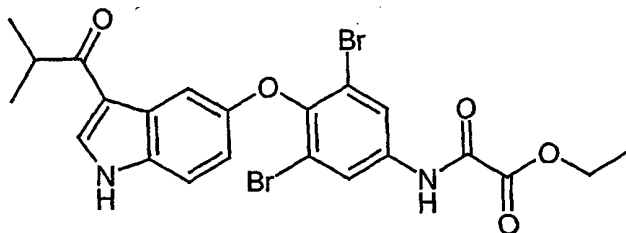
Zu einer Lösung von 35 mg (0,071 mmol) 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-cyclohexylcarbonyl-1*H*-indol und 6,5 mg (0,064 mmol) Triethylamin in 2 ml Dichlormethan werden 9,9 mg (0,071 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid zugegeben und das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 4,9 mg (0,035 mmol) Oxalsäureesterchlorid und 1 mg 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel 60 gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 – 1:1), man erhält 25 mg (59 %) des [(3,5-Dibrom-4-{[3-(4-cyclohexylcarbonyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethyl-esters.

200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.33, t, 3H; 1.35, m, 5H; 1.70, m, 5H; 3.10, m, 1H; 4.34, q, 2H; 6.92, dd, 1H; 7.37, d, 1H; 7.46, d, 1H; 7.95, s, 1H; 8.25, s, 1H; 8.35, s, 1H; 11.14, s, breit, 1H; 11.95, s, breit, 1H.

Beispiel 56

[(3,5-Dibrom-4-{[3-isopropylcarbonyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-essigsäureethylester

5



Analog werden 40 mg (0.088 mmol) 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-isopropylcarbonyl-1*H*-indol, 8,0 mg (0,080 mmol) Triethylamin, 17,8 mg (0,130 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid und 1 mg 4-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dichlormethan und 3 Tropfen DMF zu 47 mg (96 %) [(3,5-Dibrom-4-{[3-(4-isopropylcarbonyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester umgesetzt.

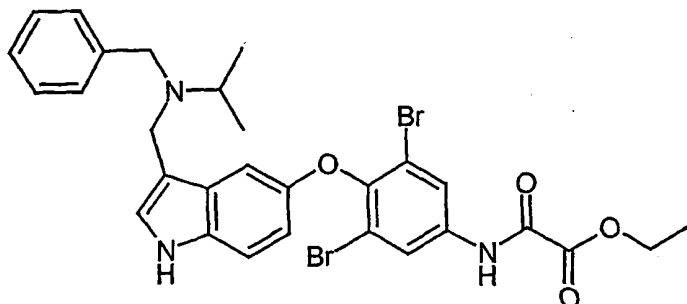
200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.08, d, 6H; 1.35, t, 3H; 3.39, sept., 1H; 4.33, q, 2H; 6.92, dd, 1H; 7.38, d, 1H; 7.45, d, 1H; 7.96, s, 1H; 8.25, s, 1H; 8.35, d, 1H; 11.15, s, breit, 1H; 11.96, s, breit, 1H.

15

Beispiel 57

[(3,5-Dibrom-4-{[3-(*N*-benzyl-*N*-isopropylamino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)-amino](oxo)essigsäureethylester

20

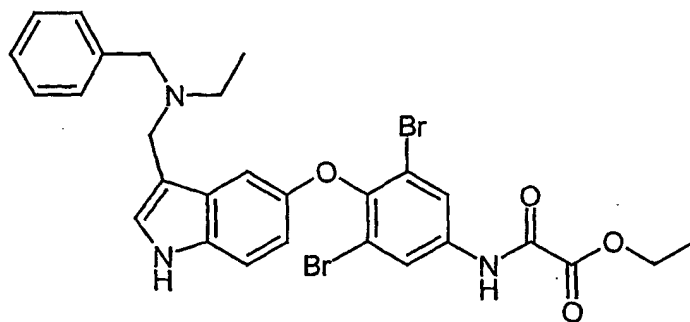


Zu einer Lösung von 119 mg (0,22 mmol) 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-(*N*-benzyl-*N*-isopropyl-aminomethyl)-1*H*-indol und 19,9 mg (0,20 mmol) Triethylamin in 2 ml Dichlormethan werden 31,4 mg (0,23 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid zugegeben und die Mischung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 ml ges. NaHCO₃-Lsg. zugegeben, die wässrige Phase wird 2x mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Reinigung des Rückstandes an Kieselgel 60 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 – 1:1) erhält man 84,4 mg (60 %) des [(3,5-Dibrom-4-[[3-(*N*-benzyl-*N*-isopropylamino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylesters.

200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 0.88, d, 6H; 1.31, t, 2.75, sept., 1H; 3.40, s, 2H; 3.49, s, 2H; 4.30, q, 2H; 6.87, dd, 1H; 6.91, d, 1H; 7.15, m, 6H; 7.30, d, 1H; 7.96, s, 1H; 8.30, s, 2H; 10.74, s, breit, 1H; 11.10, s, breit, 1H.

Beispiel 58

[(3,5-Dibrom-4-[[3-(*N*-benzyl-*N*-ethylamino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester



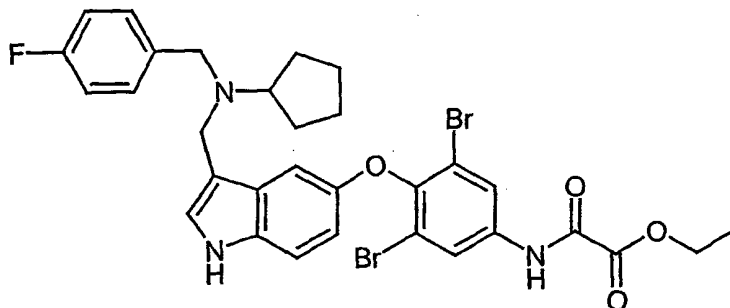
Analog werden aus 183 mg (0,346 mmol) 5-(4-Amino-2,6-dibromphenoxy)-3-(*N*-benzyl-*N*-ethyl-aminomethyl)-1*H*-indol, 31,5 mg (0,311 mmol) Triethylamin und 51,9 mg (0,380 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid in 2 ml Dichlormethan nach zweimaliger Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel 60 (Dichlormethan – Dichlör-

methan/Methanol 10:1) 40 mg (16 %) des [(3,5-Dibrom-4-{[3-(*N*-benzyl-*N*-ethyl-amino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylesters ge-
wonnen.

- 5 300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 0.88, t, 3H; 1.32, t, 3H; 2.28, q, 2H; 3.41, s, 2H; 3.50, s, 2H; 4.32, q, 2H; 6.83, dd, 1H; 6.90, d, 1H; 7.18, m, 7H; 7.30, d, 1H; 8.30, s, 2H; 10.83, d, breit, 1H; 11.12, s, breit, 1H.

Beispiel 59

- 10 [(3,5-Dibrom-4-{[3-(*N*-4-fluorobenzyl-*N*-cyclopentylamino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester

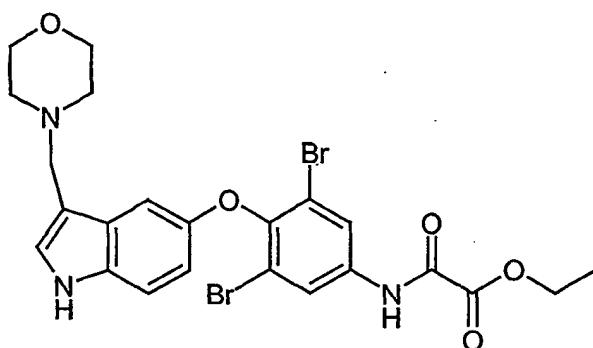


- 15 Zu einer Lösung von 20 mg (0,041 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}-phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester und 8,8 mg (0,046 mmol) 4-Fluorobenzyl-cyclopentylamin in 0,5 ml Dioxan und 0,1 ml Essigsäure werden 6 µl (0,069 mmol) 35 %ige Formaldehyd-Lsg. gegeben. Die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur ge-
rührt, mit NaHCO₃-Lsg. versetzt, die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert
20 und die vereinigten organischen Extrakte werden im Vakuum vom Lösungsmittel be-
freit. Die Reinigung an Kieselgel 60 (Dichlormethan – Dichlormethan/Methanol 10:1) ergibt 10 mg (35 %) des [(3,5-Dibrom-4-{[3-(*N*-4-fluorobenzyl-*N*-cyclopentyl-amino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylesters.

300 MHz ^1H -NMR (DMSO): 1.32, t, 3H; 1.33, m, 4H; 1.48, m, 4H; 2.95, m, 1H; 3.43, s, 2H; 3.51, s, 2H; 4.32, q, 2H; 6.82, d, 1H; 6.87, dd, 1H; 6.99, dd, 2H; 7.11, dd, 2H; 7.21, d, 1H; 7.30, d, 1H; 8.31, s, 2H; 10.80, d, breit, 1H; 11.15, s, breit, 1H.

5 **Beispiel 60**

[(3,5-Dibrom-4-{{[3-(4-morpholinyl)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl}amino)(oxo)-essigsäureethylester



10

In analoger Weise werden aus 20 mg (0,041 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl}amino)(oxo)essigsäureethylester, 4,3 mg (0.050 mmol) Morpholin und 3,6 μl (0.046 mmol) 35 %iger Formaldehyd-Lsg. in 0,5 ml Dioxan und 0,1 ml Essigsäure nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Ethylacetat – Dichlormethan/Methanol 5:1) 18 mg (67 %) [(3,5-Dibrom-4-{{[3-(4-morpholinyl)-methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl}amino)(oxo)essigsäureethylester gewonnen.

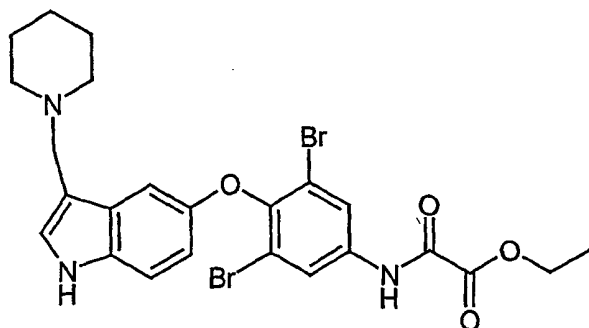
15

300 MHz ^1H -NMR (DMSO): 1.32, t, 3H; 2.28, m, 4H; 3.47, m, 4H; 3.50, s, 2H; 4.33, q, 2H; 6.70, dd, 1H; 6.95, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.29, d, 1H; 8.23, s, 2H; 10.88, d, breit, 1H; 11.10, s, breit, 1H.

20

Beispiel 61

[(3,5-Dibrom-4-{[3-(1-piperidyl)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-essigsäureethylester



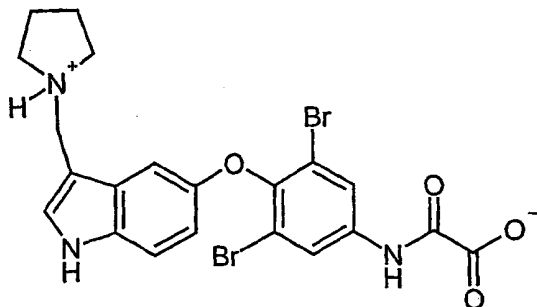
- 5 In analoger Weise werden aus 20 mg (0,041 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester, 4,2 mg (0.050 mmol) Piperidin und 3,6 µl (0.046 mmol) 35 %iger Formaldehyd-Lsg. in 0,5 ml Dioxan und 0,1 ml Essigsäure nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Ethylacetat/Triethylamin 20:1) 10 mg (42 %) [(3,5-Dibrom-4-{[(1-piperidyl)methyl-1*H*-indol-5-yl]-oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester gewonnen.
- 10

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.32, t, 3H; 1.35, m, 6H; 2.25, m, 4H; 3.46, s, 2H; 4.33, q, 2H; 6.70, dd, 1H; 6.95, d, 1H; 7.18, d, 1H; 7.27, d, 1H; 8.23, s, 2H; 10.83, d, breit, 1H; 11.10, s, breit, 1H.

15

Beispiel 62

[(3,5-Dibrom-4-{[3-(1-pyrrolidiny]methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-essigsäure)



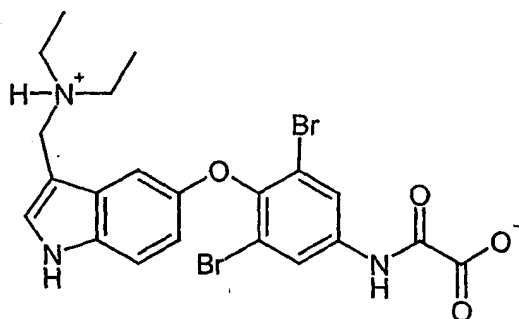
20

In analoger Weise werden aus 20 mg (0,041 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester, 3,5 mg (0.050 mmol) Pyrrolidin und 3,6 µl (0.046 mmol) 35 %iger Formaldehyd-Lsg. in 0,5 ml Dioxan und 0,1 ml Essigsäure nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol 20:1 + 5 % Triethylamin) und Umkristallisation aus Dichlormethan 5,9 mg (26 %) [(3,5-Dibrom-4-{[(1-pyrrolidiny)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-essigsäure gewonnen.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.86, m, 4H; 3.10, m, 4H; 4.38, m, 2H; 6.71, dd, 1H; 7.12, d, 1H; 7.37, d, 1H; 7.57, d, 1H; 8.26, s, 2H; 10.28, s, breit, 1H; 10.46, s, breit, 1H; 11.40, s, breit, 1H.

Beispiel 63

[(3,5-Dibrom-4-{[3-(diethylamino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-essigsäure

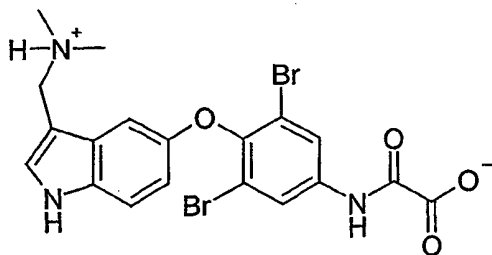


In analoger Weise werden aus 20 mg (0,041 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester, 3,6 mg (0.050 mmol) Diethylamin und 3,6 µl (0.046 mmol) 35 %iger Formaldehyd-Lsg. in 0,5 ml Dioxan und 0,1 ml Essigsäure nach Reinigung über HPLC 9,3 mg (42 %) [(3,5-Dibrom-4-{[(diethylamino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäure gewonnen.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.20, m, 6H; 3.00, m, 4H; 4.37, m, 2H; 6.79, dd, 1H; 6.96, d, 1H; 7.40, d, 1H; 7.60, m, 1H; 8.28, s, 2H; 9.37, s, breit, 1H; 10.46, s, breit, 1H; 11.50, s, breit, 1H.

Beispiel 64

[(3,5-Dibrom-4-{[3-(diethylamino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-essigsäure



5

10

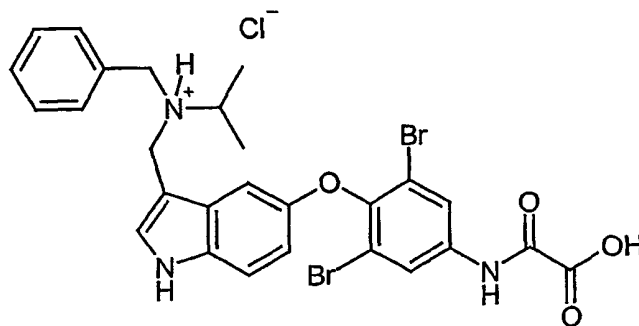
In analoger Weise werden aus 20 mg (0,041 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester, 5,6 mg (0.050 mmol) 40 %iger Dimethylamin-Lsg. und 3,6 µl (0.046 mmol) 35 %iger Formaldehyd-Lsg. in 0,5 ml Dioxan und 0,1 ml Essigsäure nach Reinigung über HPLC 5,7 mg (27 %) [(3,5-Dibrom-4-{[(dimethylamino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäure gewonnen.

15

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 2.65, m, 6H; 4.30, m, 2H; 6.72, dd, 1H; 7.10, d, 1H; 7.39, d, 1H; 7.55, d, 1H; 8.27, s, 2H; 9.92, s, breit, 1H; 10.47, s, breit, 1H; 11.42, s, breit, 1H.

Beispiel 65

[(3,5-Dibrom-4-{[3-(*N*-benzyl-*N*-isopropylamino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäure Hydrochlorid

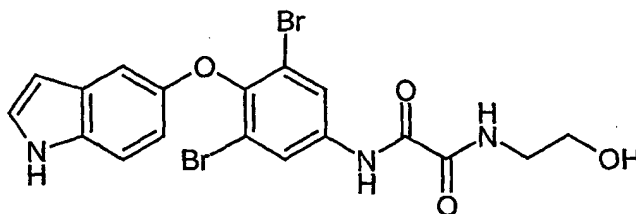


20

- Eine Lösung von 20 mg (0,031 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{[3-(*N*-benzyl-*N*-isopropyl-amino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester in 1 ml Dioxan wird mit 0,31 ml 1N Natronlauge (0,31 mmol) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit 1N Salzsäure auf pH2
5 gebracht, die wässrige Phase 3x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 20,2 mg (100 %) [(3,5-Dibrom-4-{[3-(*N*-benzyl-*N*-isopropyl-amino)methyl-1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)essigsäure Hydrochlorid.
- 10 200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.36, d, 6H; 1.31, t, 3.45, m, 1H; 4.18, m, 2H; 4.46, m, 2H; 6.74, d, 1H; 6.80, m, 1H; 7.50, m, 7H; 8.28, s, 2H; 9.26, s, breit, 1H; 10.98, s, breit, 1H; 11.52, s, breit, 1H.

Beispiel 66

- 15 [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-*N*-(2-hydroxyethyl)-acetamid

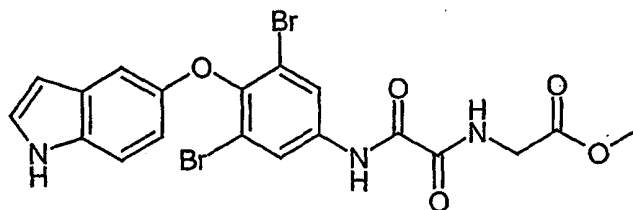


- 20 Eine Lösung von 50 mg (0,104 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}-phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester und 9,5 mg (0,156 mmol) Aminoethanol in 1 ml THF wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 (Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 44,5 mg (86 %) des [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}-
25 phenyl)amino](oxo)-*N*-(2-hydroxyethyl)acetamids.

300 MHz ^1H -NMR (DMSO): 3.29, q, 2H; 3.51, q, 2H; 4.76, t, 1H; 6.31, t, 1H; 6.72, s, 1H; 6.73, dd, 1H; 7.30, d, 1H; 7.33, d, 1H; 8.29, s, 2H; 8.85, t, 1H; 11.01, m, breit, 2H.

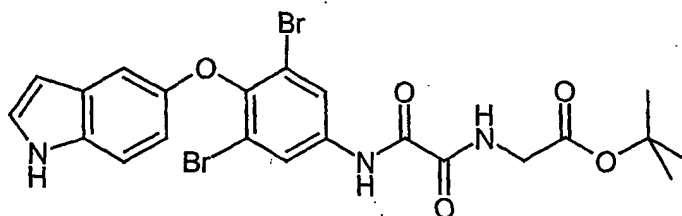
5 **Beispiel 67**

Methyl-N-[(3,5-dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)acetyl-glycinat



- 10 Eine Lösung von 50 mg (0,104 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}-phenyl)amino](oxo)essigsäureethylester, 19,5 mg (0,156 mmol) Glycinmethylester Hydrochlorid und 31,5 mg (0,311 mmol) Triethylamin in 1,5 ml THF wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 (Dichlormethan) gereinigt. Man erhält 35,5 mg
- 15 (65 %) des Methyl-N-[(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-acetyl-glycinats.

300 MHz ^1H -NMR (DMSO): 3.69, s, 3H; 4.00, d, 2H; 6.31, t, 1H; 6.72, s, 1H; 6.73, dd, 1H; 7.30, d, 1H; 7.33, d, 1H; 8.30, s, 2H; 9.34, t, 1H; 11.01, s, breit, 1H; 11.06, s, 20 breit, 1H.

Beispiel 68*tert*-Butyl-*N*-[(3,5-dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)acetylglycinat

5

Eine Lösung von 50 mg (0,104 mmol) [(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)-amino](oxo)essigsäureethylester, 26,1 mg (0,156 mmol) Glycin-*tert*-butylester Hydrochlorid und 31,5 mg (0,311 mmol) Triethylamin in 1,5 ml THF wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 (Dichlormethan) gereinigt. Man erhält 45,6 mg (78 %) des *tert*-Butyl-*N*-[(3,5-Dibrom-4-{[1*H*-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)-acetylglycinats.

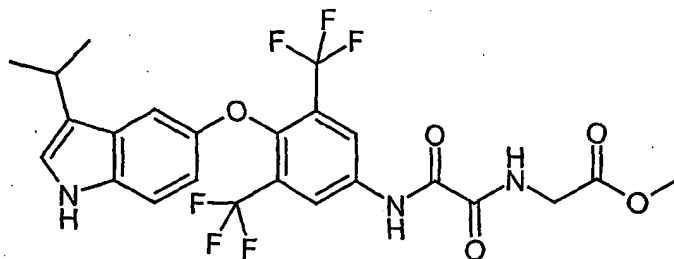
10

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.43, s, 9H; 3.87, d, 2H; 6.31, t, 1H; 6.72, s, 1H; 6.73, dd, 1H; 7.30, d, 1H; 7.34, d, 1H; 8.30, s, 2H; 9.23, t, 1H; 11.02, s, breit, 1H; 11.07, s, breit, 1H.

15

Beispiel 69Methyl-*N*-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetylglycinat

20



Eine Lösung von 35 mg (0,070 mmol) Ethyl-{[4-{[3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetat, 17,5 mg (0,139 mmol)

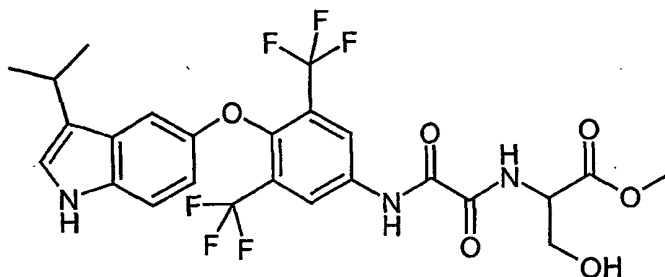
- 159 -

Glycinmethylester Hydrochlorid und 21,1 mg (0,209 mmol) Triethylamin in 1,5 ml THF wird 48 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 (Dichlormethan) gereinigt. Man erhält 36,2 mg (95 %) des Methyl-*N*-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetyl]glycinats.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.19, d, 6H; 2.97, sept., 1H; 3.68, s, 3H; 4.01, d, 2H; 6.62, dd, 1H; 6.73, d, 1H; 7.08, d, 1H; 7.24, d, 1H; 8.70, s, 2H; 9.38, t, 1H; 10.70, s, breit, 1H; 11.40, s, breit, 1H.

Beispiel 70

N-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}-(oxo)acetylserinmethyl-ester

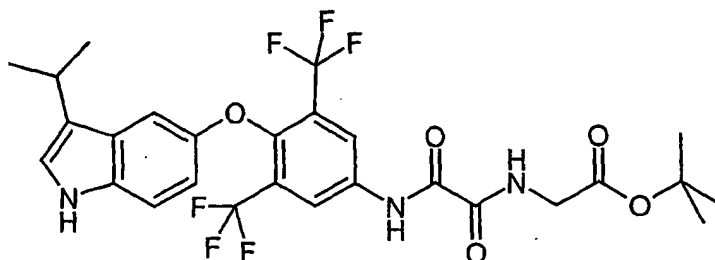


Analog werden aus 35 mg (0,070 mmol) Ethyl-{[4-{[3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetat, 21,7 mg (0,139 mmol) Serinmethylester Hydrochlorid und 21,1 mg (0,209 mmol) Triethylamin in 1,5 ml THF 35,7 mg (89 %) des *N*-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetylserinmethylesters gewonnen.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.19, d, 6H; 2.97, sept., 1H; 3.69, s, 3H; 3.84, m, 2H; 4.50, dt, 1H; 5.19, t, 1H; 6.62, dd, 1H; 6.73, d, 1H; 7.08, d, 1H; 7.24, d, 1H; 8.70, s, 2H; 8.95, d, 1H; 10.70, d, breit, 1H; 11.43, s, breit, 1H.

Beispiel 71

tert-Butyl-*N*-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]-amino}(oxo)acetyl]glycinat



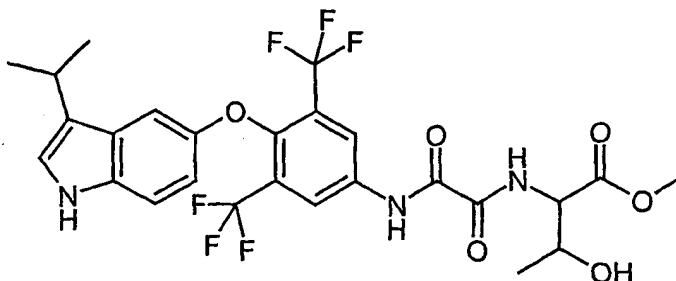
5

Eine Lösung von 100 mg (0,199 mmol) Ethyl-{[4-{[3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetat, 66,7 mg (0,398 mmol) Glycin-*tert*-butylester Hydrochlorid, 60,3 mg (0,597 mmol) Triethylamin und 0,2 mg (0,002 mmol) DMAP in 2 ml THF wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird
 10 das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 (Dichlormethan) gereinigt. Man erhält 115 mg (98 %) des *tert*-Butyl-*N*-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetyl]glycinats.

15 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.27, d, 6H; 1.51, s, 9H; 3.06, sept., 1H; 4.07, d, 2H; 6.73, dd, 1H; 6.85, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.81, s, breit, 1H; 7.91, t, 1H; 8.26, s, 2H; 9.45, s, breit, 1H.

Beispiel 72

20 *N*-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}-(oxo)acetyl]threoninmethyl-ester

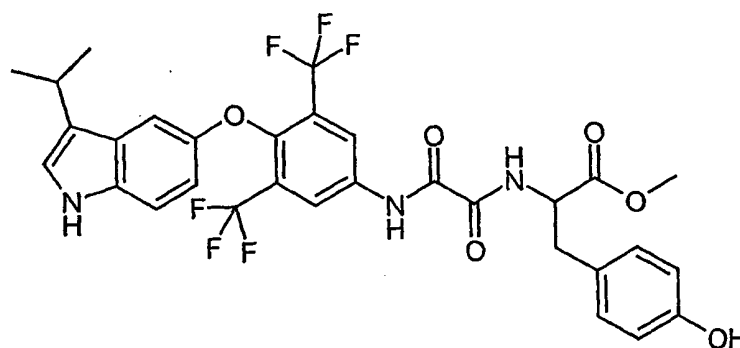


Analog werden aus 100 mg (0,199 mmol) Ethyl-{{4-{{3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}(oxo)acetat, 67,5 mg (0,398 mmol) Threoninmethylester Hydrochlorid, 60,3 mg (0,597 mmol) Triethylamin und 0,2 mg (0,002 mmol) DMAP in 2 ml THF 85 mg (72 %) des *N*-{{4-{{3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}(oxo)acetylthreoninmethylesters gewonnen.

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.27, d, 6H; 1.29, t, 3H; 1.99, d, 1H; 3.07, sept., 1H; 3.82, s, 3H; 4.50, dq, 1H; 4.60, dd, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.83, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.80, s, breit, 1H; 8.13, d, breit, 1H; 8.28, s, 2H; 9.43, s, breit, 1H.

Beispiel 73

N-{{4-{{3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}(oxo)acetyltyrosinmethyl-ester



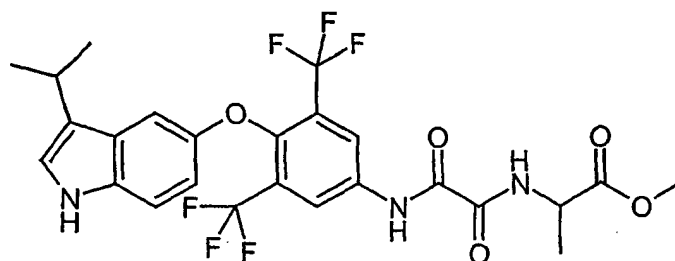
Analog werden aus 100 mg (0,199 mmol) Ethyl-{{4-{{3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}(oxo)acetat, 92,2 mg (0,398 mmol) Tyrosinmethylester Hydrochlorid, 60,3 mg (0,597 mmol) Triethylamin und 0,2 mg (0,002 mmol) DMAP in 2 ml THF 122 mg (94 %) des *N*-{{4-{{3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}(oxo)acetyltyrosinmethylesters gewonnen.

- 162 -

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.27, d, 6H; 3.05, sept., 1H; 3.13, t, 2H; 3.72, s, 1H; 3.78, s, 3H; 4.84, dt, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.78, d, 2H; 6.83, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.02, d, 2H; 7.21, d, 1H; 7.81, s, breit, 1H; 7.88, d, breit, 1H; 8.24, s, 2H; 9.39, s, breit, 1H.

5 Beispiel 74

N-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}-(oxo)acetylalaninmethyl-ester



10

Analog werden aus 100 mg (0,199 mmol) Ethyl-{[4-{[3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetat, 55,6 mg (0,398 mmol) Tyrosinmethylester Hydrochlorid, 60,3 mg (0,597 mmol) Triethylamin und 0,2 mg (0,002 mmol) DMAP in 2 ml THF 93 mg (84 %) des *N*-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetylalaninmethylesters gewonnen.

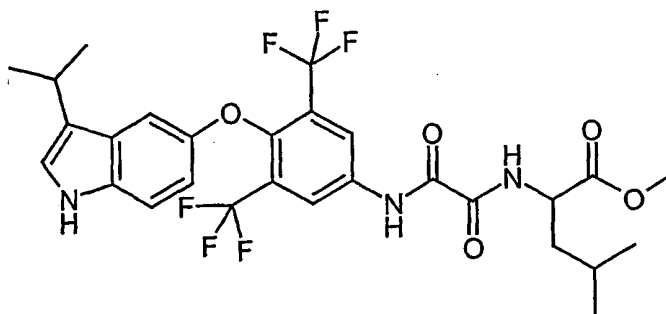
15

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.27, d, 6H; 1.55, d, 3H; 3.05, sept., 1H; 3.80, s, 3H; 4.64, dq, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.84, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.79, s, breit, 1H; 7.97, d, breit, 1H; 8.26, s, 2H; 9.43, s, breit, 1H.

20

Beispiel 75

N-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}-
(oxo)acetylleucinmethyl-ester



5

Analog werden aus 100 mg (0,199 mmol) Ethyl-{[4-{[3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetat, 72,3 mg (0,398 mmol) Leucinmethylester Hydrochlorid, 60,3 mg (0,597 mmol) Triethylamin und 0,2 mg (0,002 mmol) DMAP in 2 ml THF 84 mg (70 %) des *N*-{[4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)acetylleucinmethylesters gewonnen.

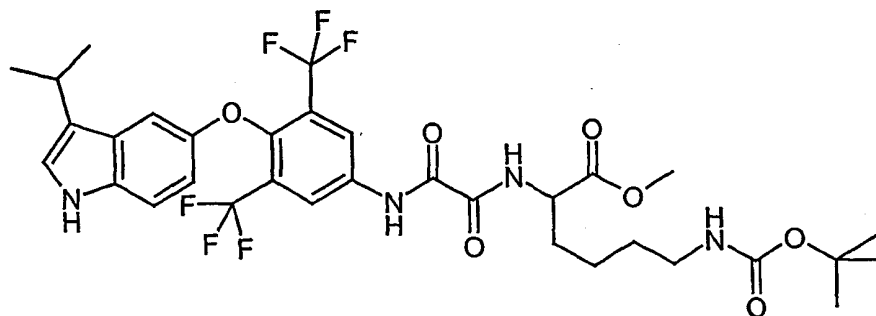
10

15

200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 0.90, t, 6H; 1.19, d, 6H; 1.62, m, 2H; 1.89, m, 1H; 2.95, sept., 1H; 3.67, s, 3H; 4.46, m, 1H; 6.64, dd, 1H; 6.71, d, 1H; 7.08, d, 1H; 7.25, d, 1H; 8.70, s, 2H; 9.42, d, breit, 1H; 10.74, d, breit, 1H; 11.42, s, breit, 1H.

Beispiel 76

2-([4-{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
amino}(oxo)acetyl-amino)-6-*tert*-butoxycarbonylamino-hexansäuremethylester



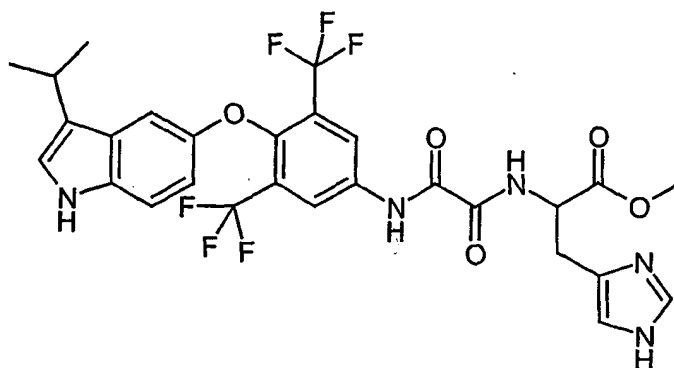
20

Analog werden aus 100 mg (0,199 mmol) Ethyl-{{4-{{3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}(oxo)acetat, 118,1 mg (0,398 mmol) 6-Boc-Lysinmethylester Hydrochlorid, 60,3 mg (0,597 mmol) Triethylamin und 0,2 mg (0,002 mmol) DMAP in 2 ml THF 106 mg (74 %) des 2-({4-{{3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl}amino}(oxo)acetyl-amino)-6-*tert*-butoxycarbonylamino-hexansäuremethylesters gewonnen.

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.27, d, 6H; 1.40, m, 2H; 1.44, s, 9H; 1.54, m, 2H; 1.85, m, 1H; 2.00, m, 1H; 3.05, quint, 1H; 3.10, q, 2H; 3.79, s, 3H; 4.53, m, 1H; 4.63, m, 1H; 6.73, dd, 1H; 6.85, d, 1H; 9.94, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.81, s, breit, 1H; 7.94, d, breit, 1H; 8.26, s, 2H; 9.43, s, breit, 1H.

Beispiel 77

2-{{4-{{3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}-
(oxo)acetyl-amino-3-(4-imidazolyl)-methylpropionat

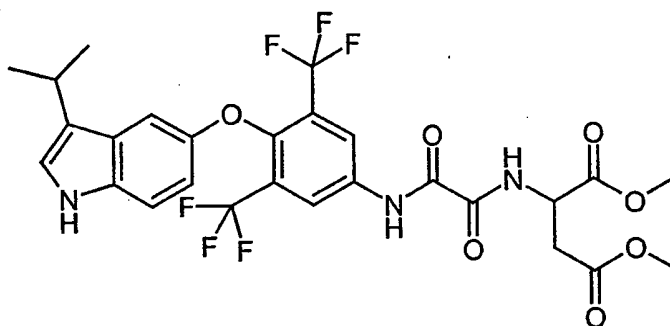


Analog werden aus 100 mg (0,199 mmol) Ethyl-{{4-{{3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}(oxo)acetat, 81,9 mg (0,398 mmol) Histidinmethylester Hydrochlorid, 60,3 mg (0,597 mmol) Triethylamin und 0,2 mg (0,002 mmol) DMAP in 2 ml THF 18 mg (14 %) des 2-{{4-{{3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}(oxo)acetyl-amino-3-(4-imidazolyl)-methylpropionates gewonnen.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.27, d, 6H; 3.05, sept., 1H; 3.16, dd, 1H; 3.30, dd, 1H; 3.74, s, 3H; 4.89, ddd, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.84, d, 1H; 6.87, s, 1H; 6.94, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.67, s, 1H; 7.80, s, breit, 1H; 8.27, s, 2H; 9.12, s, breit, 1H; 9.43, s, breit, 1H.

5 Beispiel 78

2-({[4-{{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-amino})(oxo)acetyl-amino)-dimethylsuccinat



10

Analog werden aus 100 mg (0,199 mmol) Ethyl-{{[4-{{[3-(Isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}}(oxo)acetat, 78,6 mg (0,398 mmol) Asparaginsäuredimethylester Hydrochlorid, 60,3 mg (0,597 mmol) Triethylamin und 0,2 mg (0,002 mmol) DMAP in 2 ml THF 37 mg (30 %) des 2-2-({[4-{{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]amino}}(oxo)acetyl-amino)-dimethylsuccinates gewonnen.

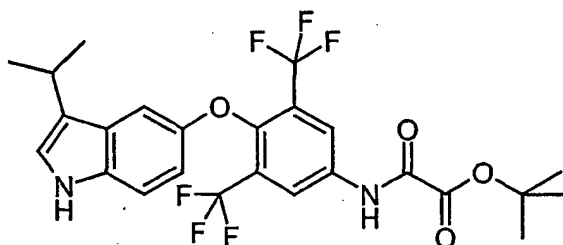
15

200 MHz ^1H -NMR (DMSO): 1.19, d, 6H; 2.96, m, 2H; 3.20, m, 1H; 3.62, s, 3H; 3.68, s, 3H; 4.85, q, 1H; 6.63, dd, 1H; 6.72, d, 1H; 7.08, d, 1H; 7.23, d, 1H; 8.70, s, 2H; 9.48, d, breit, 1H; 10.73, d, breit, 1H; 11.48, s, 1H.

20

Beispiel 79

tert-Butyl-{{4-{{3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}-amino}}(oxo)acetat



5

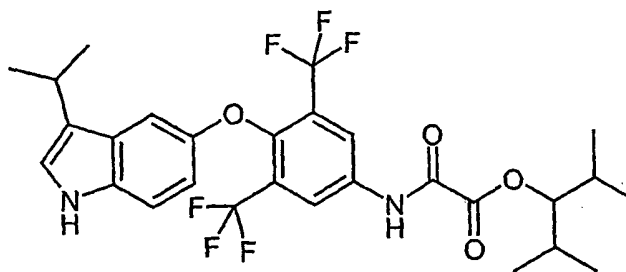
Zu einer Lösung von 100 mg (0,224 mmol) 5-[4-Amino-2,6-bis(trifluormethyl)-phenoxy]-3-isopropyl-1*H*-indol und 45,3 mg (0,447 mmol) Triethylamin in 2 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 38,7 mg (0,235 mmol)

10 Oxalsäure-*tert*-butylesterchlorid in 1 ml Dichlormethan zugegeben und das Gemisch 5 h gerührt. Durch Reinigung des erhaltenen Rohproduktes an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) erhält man 104 mg (88 %) des *tert*-Butyl-{{4-{{3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl}amino}}(oxo)acetates.

15 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.27, d, 6H; 1.63, s, 9H; 3.05, sept., 1H; 6.73, dd, 1H; 6.84, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.80, s, breit, 1H; 8.24, s, 2H; 9.08, s, breit, 1H.

Beispiel 80

3-(2,5-Dimethyl)pentyl-{[4-{[3-(isopropyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]amino}(oxo)acetat



5

In analoger Weise werden aus 100 mg (0,249 mmol) 5-[4-Amino-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-3-isopropyl-1H-indol, 45,3 mg (0,497 mmol) Triethylamin und 50,3 mg (0,261 mmol) 3-[(2,5-Dimethyl)pentyl]chloroxalat in 2 ml Dichlormethan durch Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Methylenchlorid 1:1) 120 mg (84 %) des 3-(2,5-Dimethyl)pentyl-{[4-{[3-(isopropyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]amino}(oxo)acetates gewonnen.

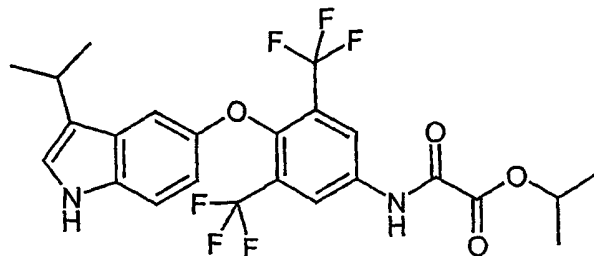
200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.96, dd, 12H; 1.27, d, 6H; 2.10, oct., 2H; 3.05, sept., 4.79, t, 1H; 6.73, dd, 1H; 6.82, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.81, s, breit, 1H; 8.29, s, 2H; 9.14, s, breit, 1H.

15

Beispiel 81

2-Propyl-{[4-{[3-(isopropyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]amino}(oxo)acetat

20



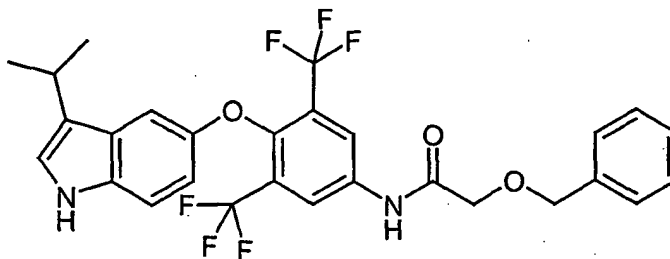
- 168 -

In analoger Weise werden aus 100 mg (0,224 mmol) 5-[4-Amino-2,6-bis(trifluor-methyl)phenoxy]-3-isopropyl-1*H*-indol, 45,3 mg (0,447 mmol) Triethylamin und 35,4 mg (0,235 mmol) Oxalsäureisopropylesterchlorid in 2 ml Dichlormethan durch Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) 10 mg (9 %) des 2-Propyl-
5 {{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)-
acetates gewonnen.

200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.18, d, 12H; 1.34, d, 6H; 2.97, sept., 1H; 3.05, sept.,
5.12, sept., 1H; 6.63, dd, 1H; 6.72, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.08, d, 1H; 7.26, d, 1H; 8.61,
10 s, 2H; 10.74, d, breit, 1H; 11.38, s, breit, 1H.

Beispiel 82

2-Benzylloxy-*N*-{{[4-{{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]acetamid



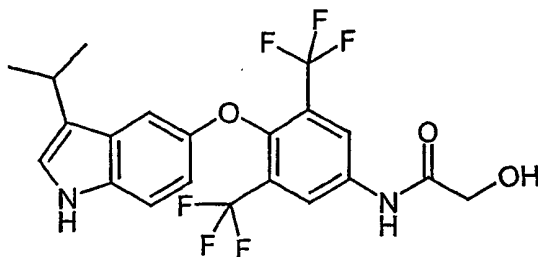
15

In analoger Weise werden aus 200 mg (0,497 mmol) 5-[4-Amino-2,6-bis(trifluor-methyl)phenoxy]-3-isopropyl-1*H*-indol, 75,4 mg (0,746 mmol) Triethylamin und 96,4 mg (0,522 mmol) Benzyloxyessigsäurechlorid in 4 ml Dichlormethan durch Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Methylenchlorid 1:1) 200 mg (73 %) des 2-Benzylloxy-*N*-
20 {{[4-{{[3-(isopropyl)-1*H*-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)-
phenyl]acetamids gewonnen.

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.27, d, 6H; 3.05, sept., 1H; 4.15, s, 2H; 4.70, s, 2H;
25 6.72, dd, 1H; 6.83, d, 1H; 6.93, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.40, m, 5H; 7.79, s, breit, 1H;
8.14, s, 2H; 8.50, s, breit, 1H.

Beispiel 83

2-Hydroxy-N-{{4-{{3-(isopropyl)-1H-indol-5-yl}oxy}}-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl}acetamid

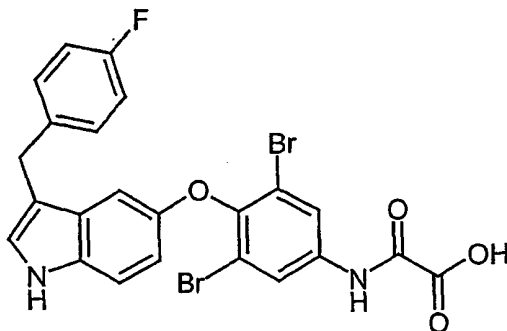


5 Eine Lösung von 166 mg (0,302 mmol) 2-Benzoyloxy-N-{{4-{{3-(isopropyl)-1H-indol-5-yl}oxy}}-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl}acetamid in 10 ml Ethanol wird mit Pd/C (10 %) versetzt und über Nacht mit Wasserstoff hydriert. Durch Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgur und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält
10 man 130 mg (94 %) des 2-Hydroxy-N-{{4-{{3-(isopropyl)-1H-indol-5-yl}oxy}}-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl}acetamids.

200 MHz ¹H-NMR (DMSO): 1.18, d, 6H; 2.96, sept., 1H; 4.08, d, 2H; 5.89, t, 1H;
6.62, dd, 1H; 6.68, d, 1H; 7.06, d, 1H; 7.23, d, 1H; 8.62, s, 2H; 10.45, s, breit, 1H;
15 10.73, s, breit, 1H.

Beispiel 84

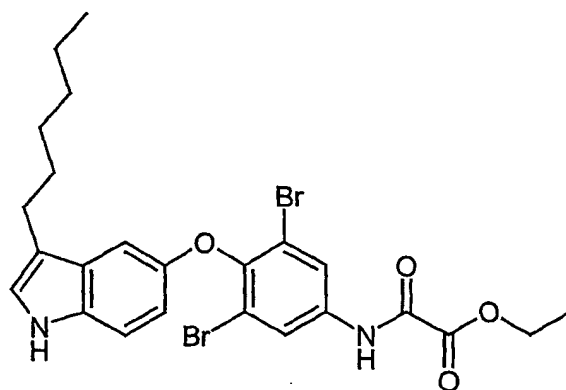
[(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}}phenyl)amino](oxo)essigsäure



20 mg (0,03 mmol) Ethyl-[(3,5-dibrom-4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-phenyl)amino](oxo)acetat werden in 0,4 ml 1N NaOH und 1ml Dioxan 3,5h bei Raumtemperatur gerührt. Man säuert auf pH4 an, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 18 mg
5 (93 %) [(3,5-Dibrom-4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)amino](oxo)-essigsäure.

Beispiel 85

Ethyl-({3,5-dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)(oxo)acetat



10

15

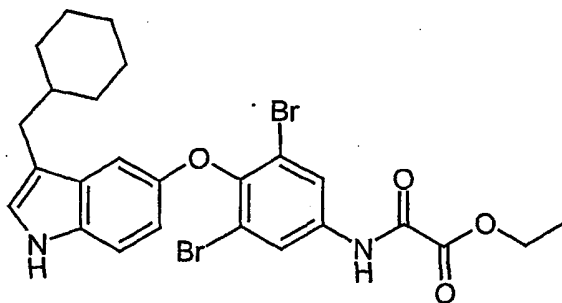
62 mg (0.13 mmol) 3,5-Dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin und 15 mg Triethylamin werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit 25 mg (0,18 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird mit ges.NaHCO₃-Lsg. geschüttelt, die wässrige Phase wird noch 1x mit Ethylacetat
extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesNaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und einrotiert. Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1) ergibt 37mg (50 %) Ethyl-({3,5-dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)(oxo)acetat.

20

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.88, m, 5H; 1.30, m, 4H; 1.46, t, 3H; 1.65, m, 2H; 2.63, t, 2H; 4.46, quart., 2H; 6.80, dd, 1H; 6.90, d, 1H; 6.98, m, 1H; 7.26, d, 1H; 7.83, s, breit, 1H; 7.97, s, 2H; 8.87, s, breit, 1H.

Beispiel 86

Ethyl-[(3,5-dibrom-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-
amino](oxo)acetat

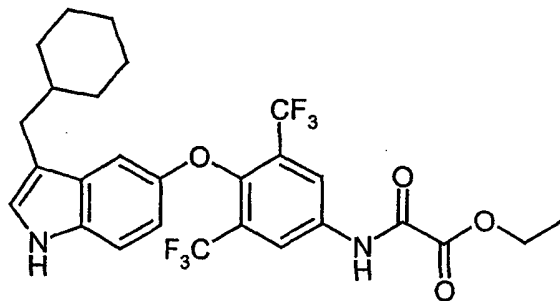


- 5 In analoger Weise erhält man ausgehend von 122 mg (0.255 mmol) 3,5-Dibrom-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}anilin 51 mg (35 %) Ethyl-[(3,5-dibrom-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)amino](oxo)acetat.

- 300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.95, m, 2H; 1.18, m, 4H; 1.45, t, 3H; 1.68, m, 5H;
 10 2.52, d, 2H; 4.46, quart., 2H; 6.78, dd, 1H; 6.92, m, 2H; 7.23, d, 1H; 7.86, s, breit, 1H; 7.98, s, 2H; 8.88, s, breit, 1H.

Beispiel 87

Ethyl-[[4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-
 15 phenyl]amino}(oxo)acetat



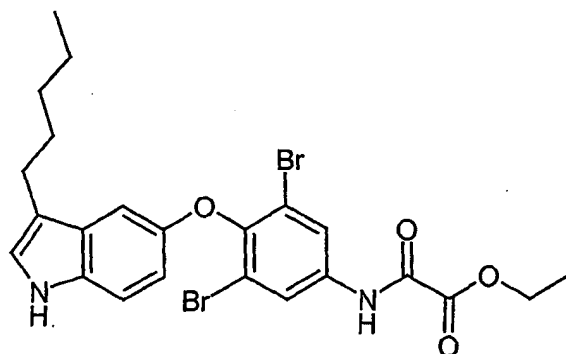
- In analoger Weise erhält man ausgehend von 253 mg (0,55 mmol) 4-{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)anilin 162 mg (48 %) Ethyl-[[4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]amino}(oxo)acetat.
- 20

- 172 -

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.92, m, 2H; 1.18, m, 4H; 1.48, t, 3H; 1.63, m, 5H; 2.50, d, 2H; 4.46, quart, 2H; 6.71, dd, 1H; 6.80, d, 1H; 6.95, m, 1H; 7.19, m, 1H; 7.83, s, 1H; 8.27, s, 2H; 9.09, s, 1H.

5 **Beispiel 88**

Ethyl-({3,5-dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)(oxo)acetat



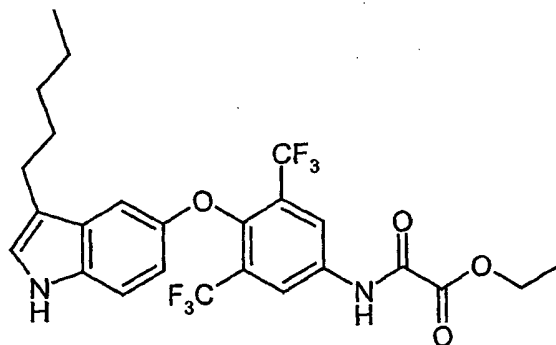
10 In analoger Weise erhält man ausgehend von 25 mg (0,06 mmol) 3,5-Dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin 30mg (99 %) Ethyl-({3,5-dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)(oxo)acetat.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.88, m, 5H; 1.31, m, 4H; 1.45, t, 3H; 1.65, m, 2H; 2.62, t, 2H; 4.45, quart., 2H; 6.80, dd, 1H; 7.89, d, 1H; 6.98, m, 1H; 7.23, m; 7.83, s, breit, 1H; 7.97, s, 2H; 8.88, s, breit, 1H.

15

Beispiel 89

Ethyl-oxo{[4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]amino}acetat,

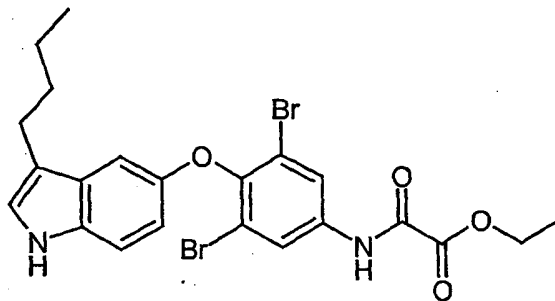


- 5 In analoger Weise erhält man ausgehend von 38,8 mg (0,09 mmol) 4-[(3-Pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin 32 mg (66 %) Ethyl-oxo{[4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}acetat.

- 10 300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.88, m, 5H; 1.31, m, 4H; 1.47, t, 3H; 1.62, m, 2H; 2.60, t, 2H; 4.46, quart., 2H; 6.73, dd, 1H; 6.81, d, 1H; 6.97, m, 1H; 7.22, d, 1H; 7.81, s, 1H; 8.24, s, 2H; 9.11, s, 1H.

Beispiel 90

Ethyl-({3,5-dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)(oxo)acetat



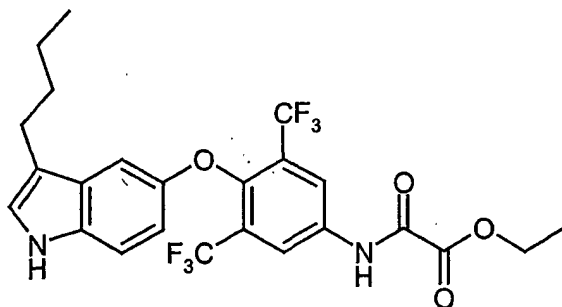
- 15 In analoger Weise erhält man ausgehend von 72mg (0,14mmol) 3,5-Dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin 68mg (82 %) Ethyl-({3,5-dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)(oxo)acetat.

- 174 -

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.92, t, 3H; 1.35, m, 2H; 1.45, t, 3H; 1.63, m, 2H; 2.63, t, 2H; 4.45, quart., 2H; 6.78, dd, 1H; 6.91, d, 1H; 6.99, m, 1H; 7.23, d, 1H; 7.83, s, 1H; 7.98, s, 2H; 8.86, s, 1H.

5 Beispiel 91

Ethyl-{-[4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]amino}-
(oxo)acetat

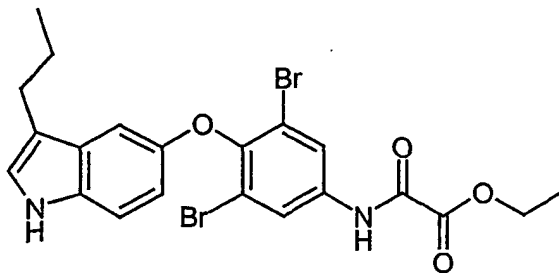


10 In analoger Weise erhält man ausgehend von 44 mg (0,11 mmol) 4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)anilin 49 mg (77 %) Ethyl-{-[4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]-amino}-(oxo)acetat.

15 300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.90, t, 3H; 1.30, m, 2H; 1.47, t, 3H; 1.61, m, 2H; 2.61, t, 2H; 4.48, quart., 2H; 6.72, dd, 1H; 6.8, d, 1H; 6.97, m, 1H; 7.21, m, 1H; 7.83, s, 1H; 8.28, s, 2H; 9.10, s, 1H.

Beispiel 92

Ethyl-(-{3,5-dibromo-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)(oxo)acetat,

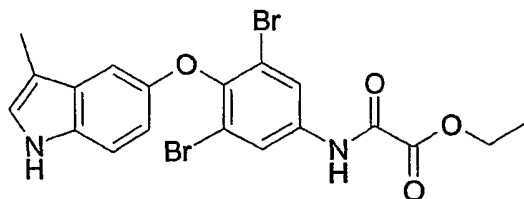


In analoger Weise erhält man ausgehend von 185 mg (0,44 mmol) 3,5-Dibromo-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin 114 mg (41 %) Ethyl-({3,5-dibromo-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-(oxo)acetat.

- 5 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.96, t, 3H; 1.45, t, 3H; 1.67, m, 2H; 2.61, t, 2H; 4.46, quart., 2H; 6.79, dd, 1H; 6.90, d, 1H; 6.98, d, 1H; 7.20, m, 1H; 7.82, s, 1H; 7.96, s, 2H; 8.86, s, 1H.

Beispiel 93

- 10 Ethyl-({3,5-dibromo-4-[(3-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-(oxo)acetat,

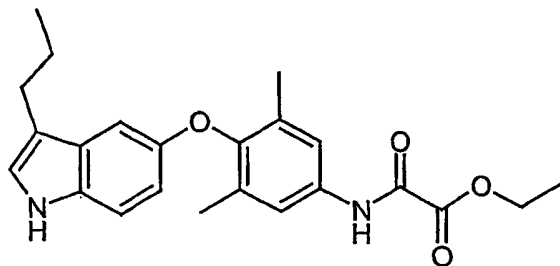


In analoger Weise erhält man ausgehend von 650 mg (1,64 mmol) 3,5-dibromo-4-[(3-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin 520 mg (60 %) Ethyl-({3,5-dibromo-4-[(3-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-(oxo)acetat.

- 15 300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.45, t, 3H; 2.25, s, 3H; 4.45, quart., 2H; 6.82, m, 2H; 6.96, d, 1H; 7.26, d, 1H; 7.81, s, 1H; 7.98, s, 2H; 8.88, s, 1H.

Beispiel 94

- 20 Ethyl-({3,5-dimethyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-(oxo)acetat



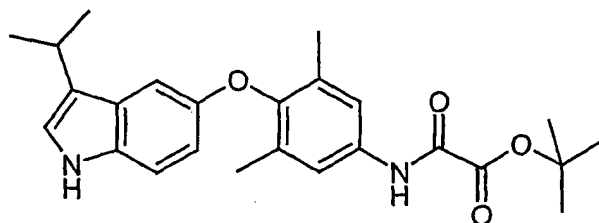
- 176 -

In analoger Weise erhält man ausgehend von 120mg (0,41mmol) 3,5-Dimethyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin 157mg (97 %) Ethyl-({3,5-dimethyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-(oxo)acetat.

- 5 300MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.95, t, 3H; 1.43, t, 3H; 1.62, m, 2H; 2.15, s, 6H; 2.59, t, 2H; 4.41, quart., 2H; 6.86, m, 2H; 6.95, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.40, s, 2H; 7.81, s, 1H; 8.81, s, 1H.

Beispiel 95

- 10 tert-Butyl ((4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)(oxo)-acetat

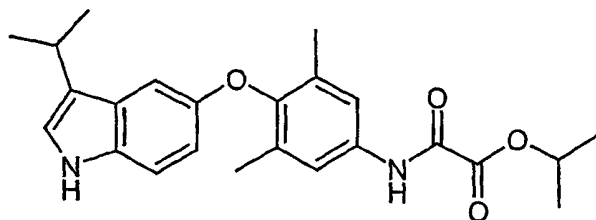


- 15 In analoger Weise erhält man ausgehend von 200 mg (0,679 mmol) 4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylanilin und 151 mg (0,917 mmol) tert-Butyloxal-säureesterchlorid 188 mg (65 %) tert-Butyl ((4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)(oxo)acetat.

- 20 300MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.27, d, 6H; 1.61, s, 9H; 2.17, s, 6H; 3.05, m, 1H; 6.73, dd, 1H; 6.86, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.39, s, 2H; 7.78, s, 1H; 8.78, s, 1H.

Beispiel 96

Isopropyl ({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}amino)(oxo)-acetat

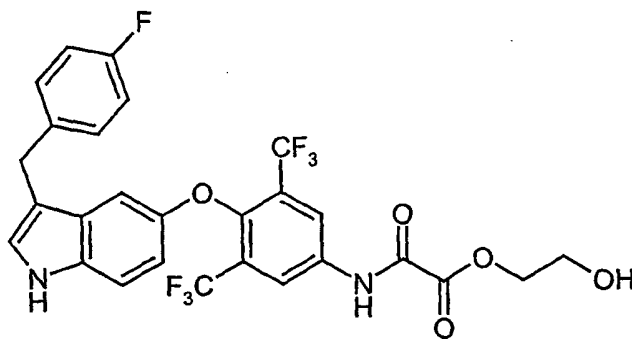


5 In analoger Weise erhält man ausgehend von 200 mg (0,679 mmol) 4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylanilin und 138 (0,917 mmol) Isopropyloxalsäure-esterchlorid 247 mg (89 %) Isopropyl ({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}amino)(oxo)acetat.

10 300MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.27, d, 6H; 1.41, d, 6H; 2.18, s, 6H; 3.05, m, 1H; 5.21, m, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.86, d, 1H; 6.93, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.40, s, 2H; 7.79, s, 1H; 8.80, s, 1H.

Beispiel 97

15 2-Hydroxyethyl {[4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]amino}(oxo)-acetat

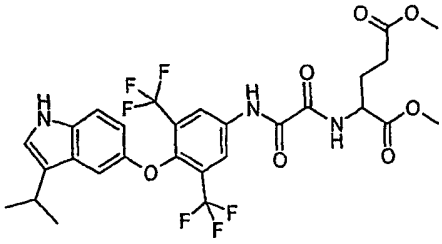
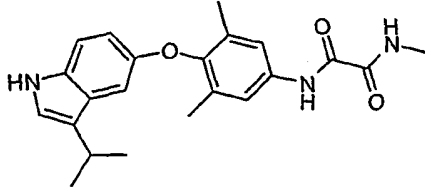
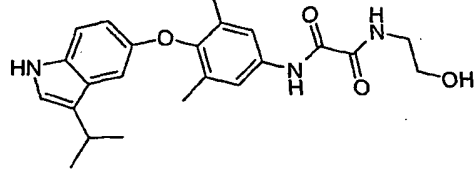
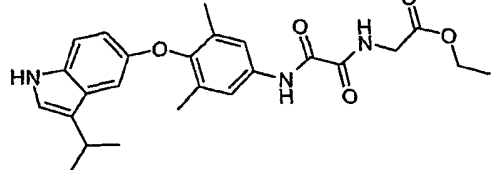
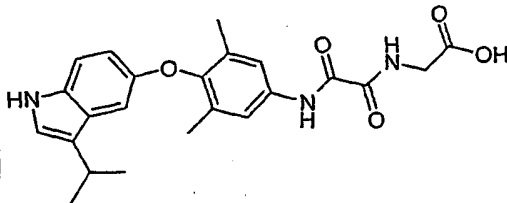
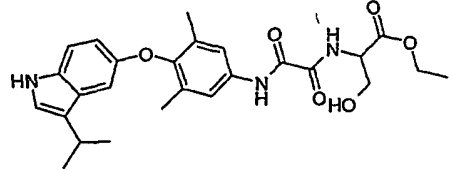


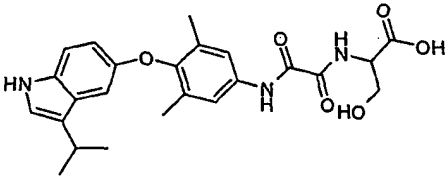
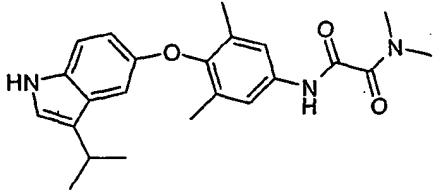
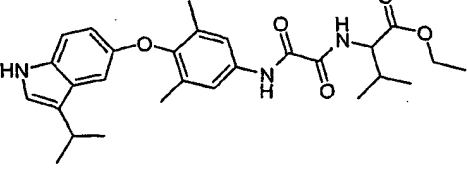
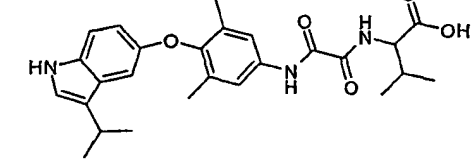
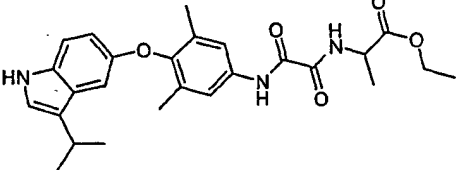
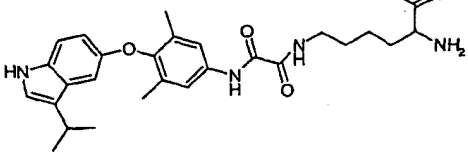
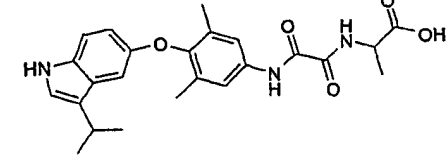
20 5 mg Natrium werden unter Argon in Ethandiol gelöst. Man gibt 65 mg (0,11 mmol) Ethyl-[[4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-amino}(oxo)acetat zu, rührt 3h bei Raumtemperatur und gibt die Reaktionsmischung auf Wasser. Man extrahiert mit Dichlormetan, torcknet über Natriumsulfat und ent-

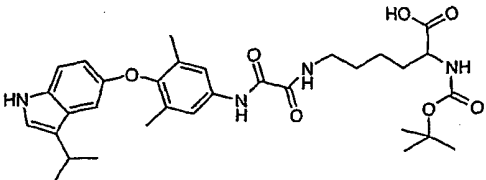
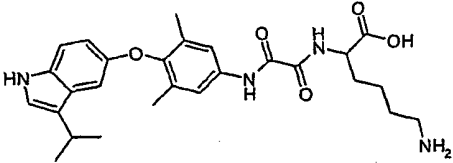
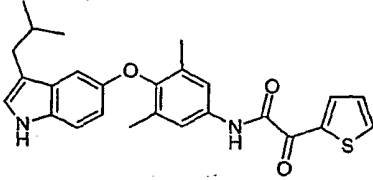
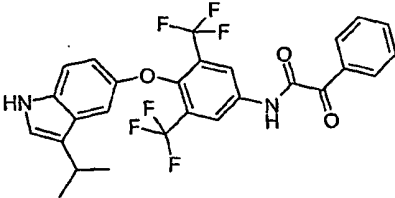
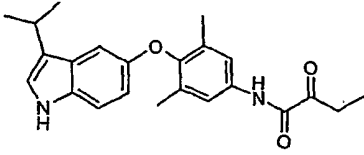
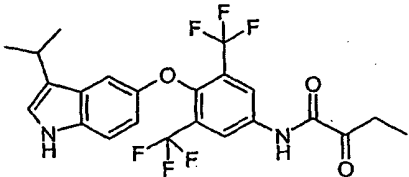
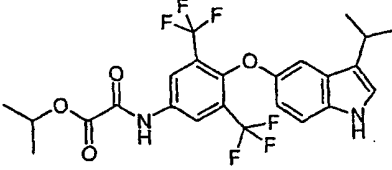
fernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) ergibt 15 mg (22 %) 2-Hydroxyethyl{[4-{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]amino}(oxo)-acetat.

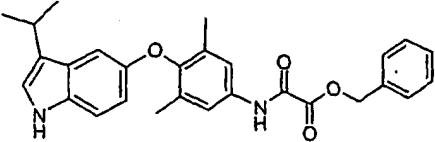
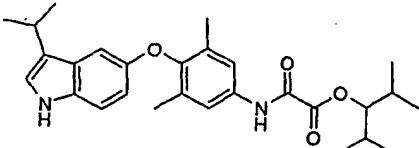
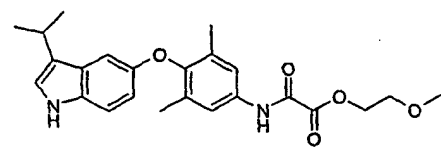
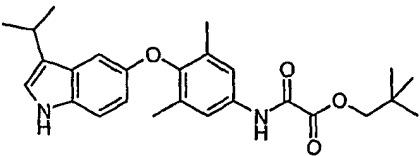
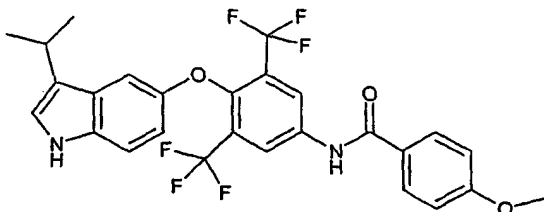
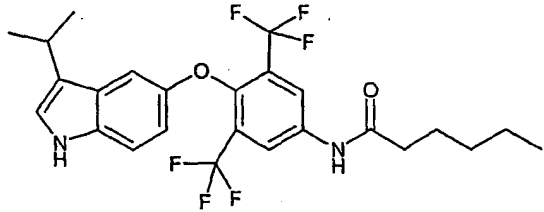
- 5 300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 3.95, s, 2H; 4.03, t, 2H; 4.51, t, 2H; 6.41, d, 1H; 6.80, dd, 1H; 6.90, m, 2H; 7.12, m, 2H; 7.23, m, 1H; 7.90, s, 1H; 8.21, s, 2H; 9.14, s 1H.

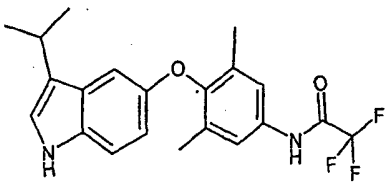
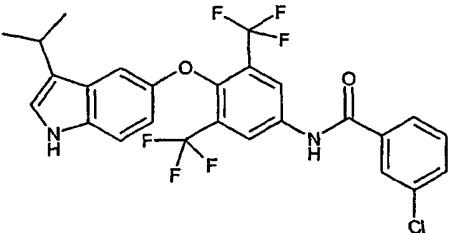
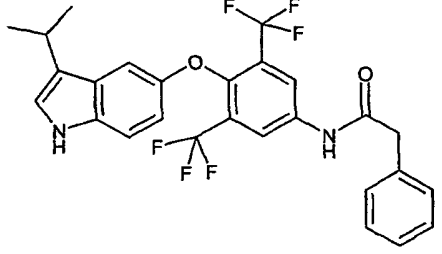
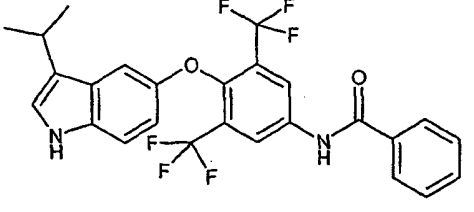
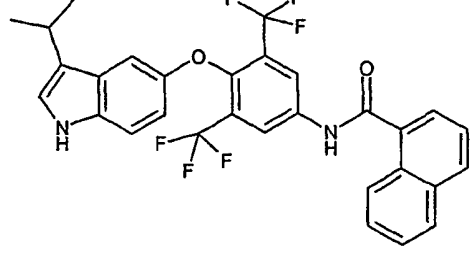
Die nachfolgenden Beispiele werde nach den in den vorangehenden Beispielen und gemäß der allgemeinen Verfahrensbeschreibung hergestellt.

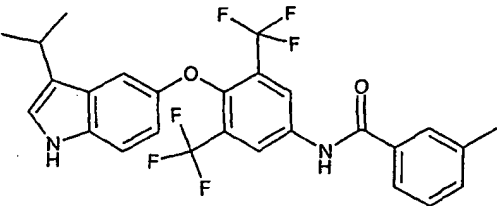
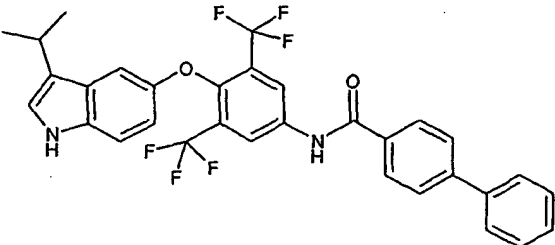
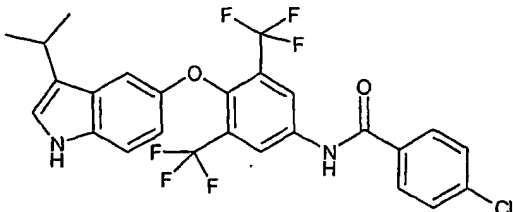
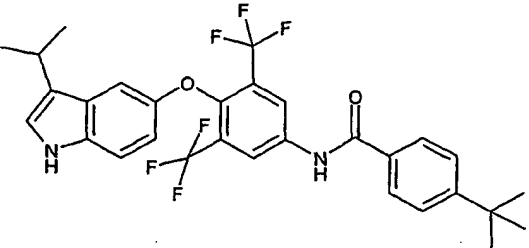
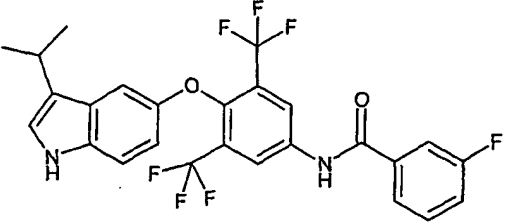
Beispiel-Nr.	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

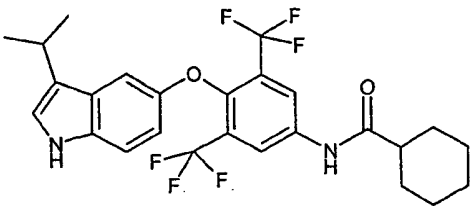
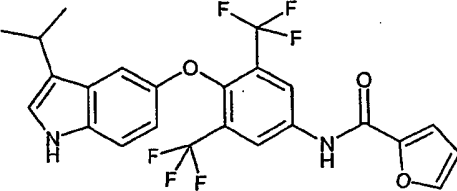
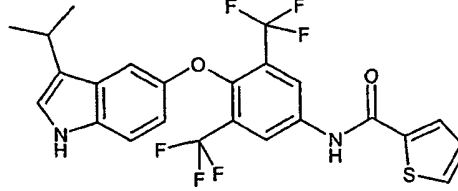
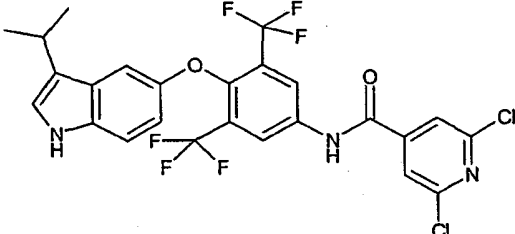
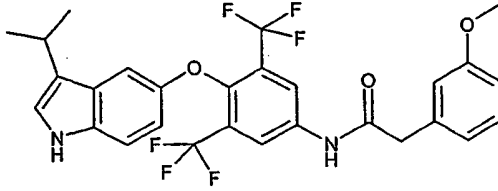
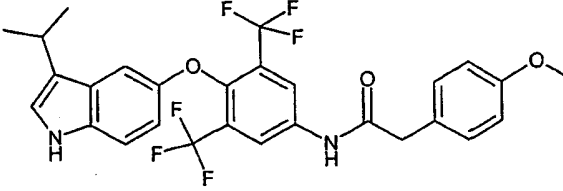
Beispiel-Nr.	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

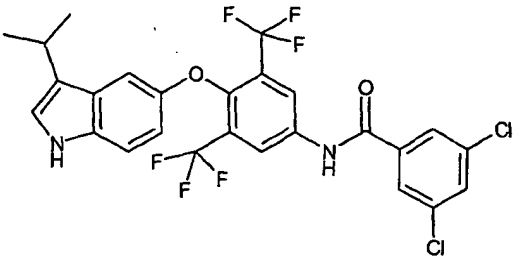
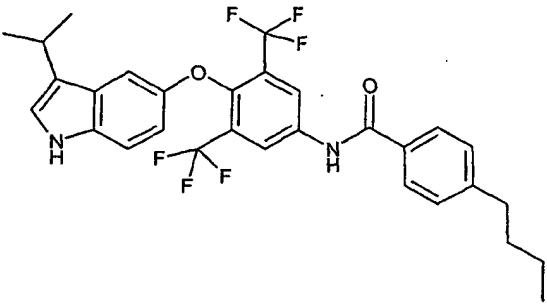
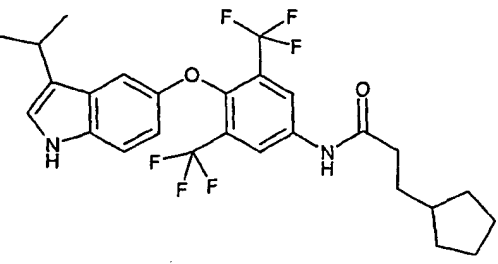
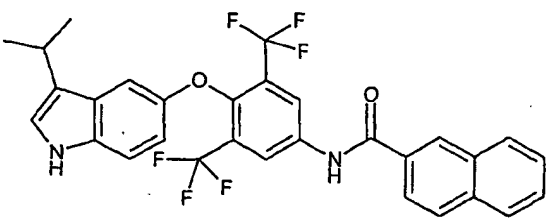
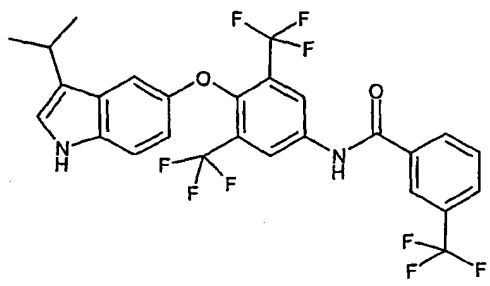
Beispiel-Nr.	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

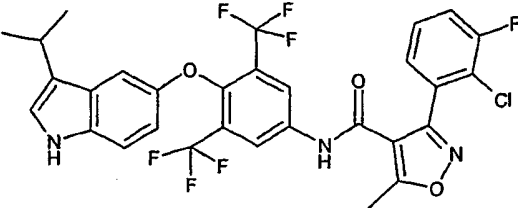
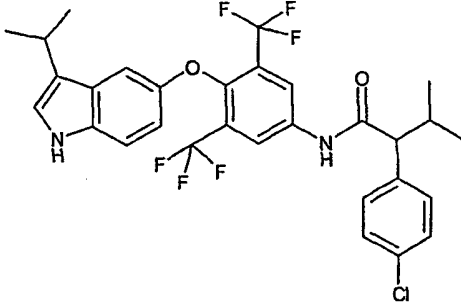
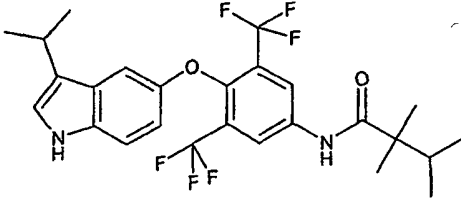
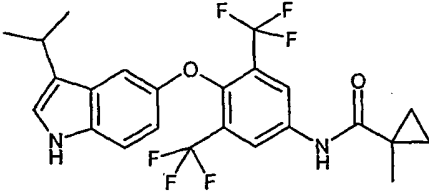
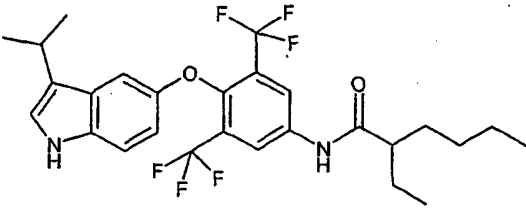
Beispiel-Nr.	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

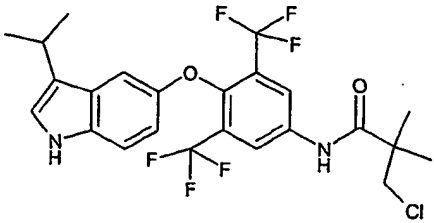
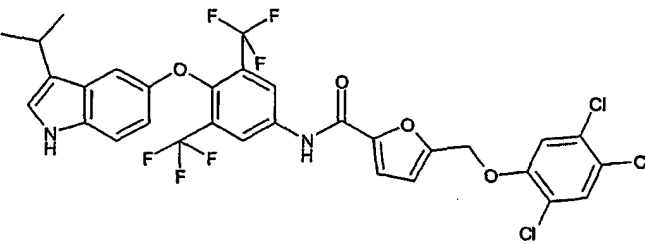
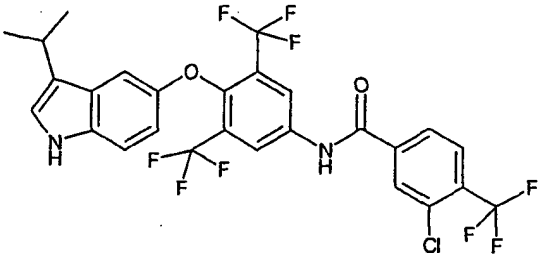
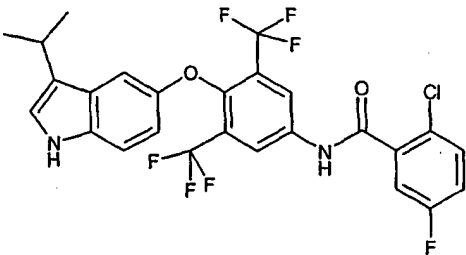
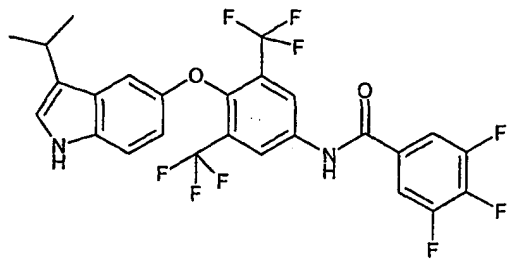
Beispiel-Nr.	
124	
125	
126	
127	
128	

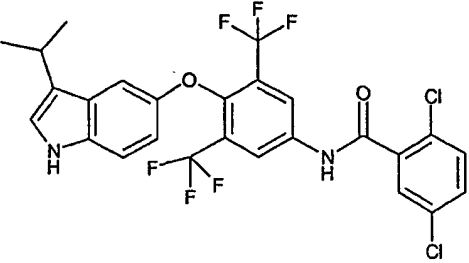
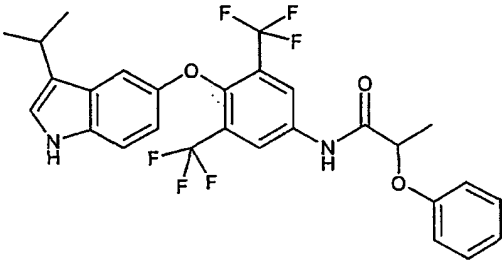
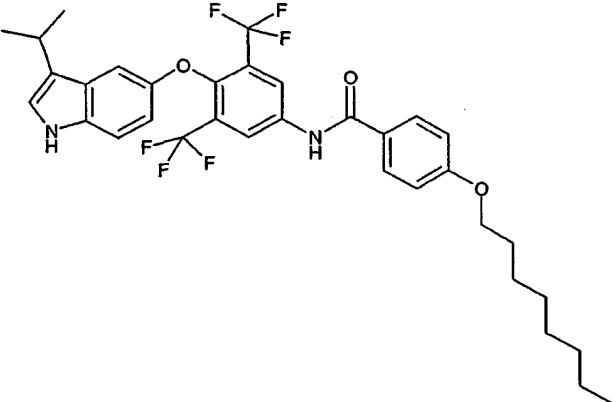
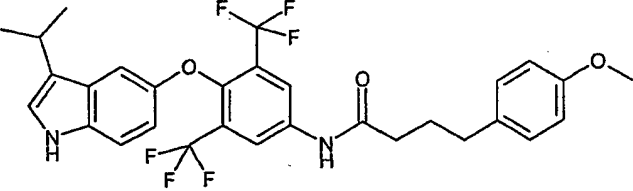
Beispiel-Nr.	
129	
130	
131	
132	
133	

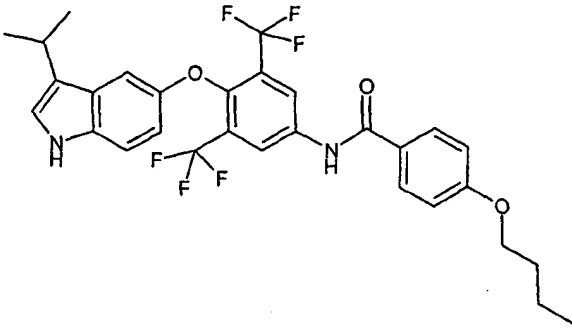
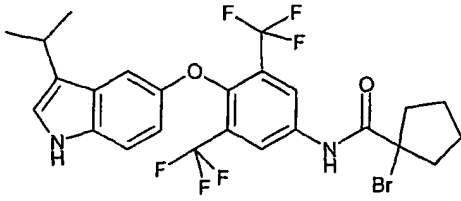
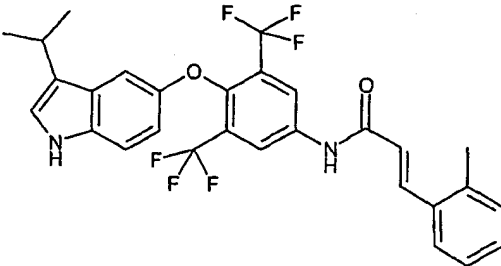
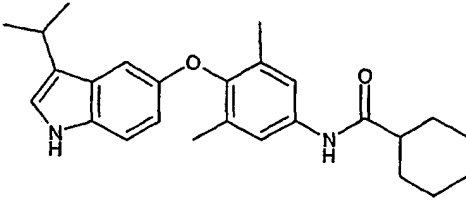
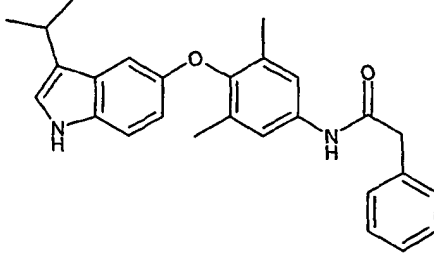
Beispiel-Nr.	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

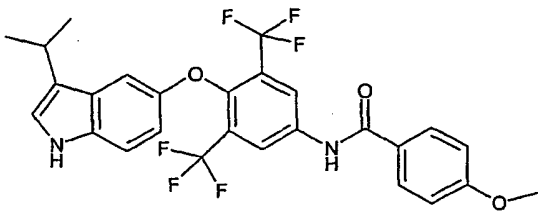
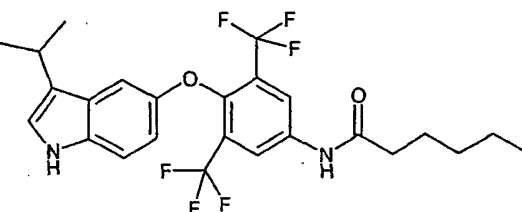
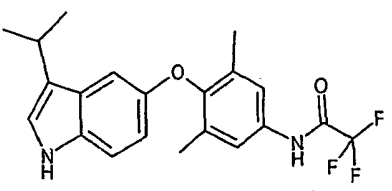
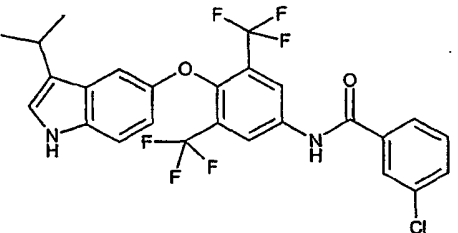
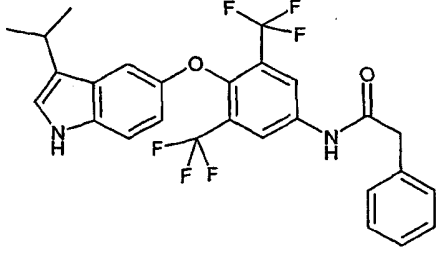
Beispiel-Nr.	
140	 <chem>CC(C)c1c[nH]c2cc(Oc3cc(C(F)(F)F)c(NC(=O)c4cc(Cl)cc(Cl)c4)c(C(F)(F)F)c3)ccc21</chem>
141	 <chem>CCCCc1ccc(cc1)C(=O)Nc2cc(C(F)(F)F)c(Oc3cc(C(F)(F)F)c4c[nH]c(C(C)C)cc43)c(C(F)(F)F)c2</chem>
142	 <chem>C1CCCC1CCNC(=O)c2cc(C(F)(F)F)c(Oc3cc(C(F)(F)F)c4c[nH]c(C(C)C)cc43)c(C(F)(F)F)c2</chem>
143	 <chem>c1ccc2cc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)c(Oc4cc(C(F)(F)F)c5c[nH]c(C(C)C)cc54)cc(C(F)(F)F)c3)ccc2c1</chem>
144	 <chem>CC(C)c1c[nH]c2cc(Oc3cc(C(F)(F)F)c(NC(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4)c(C(F)(F)F)c3)ccc21</chem>

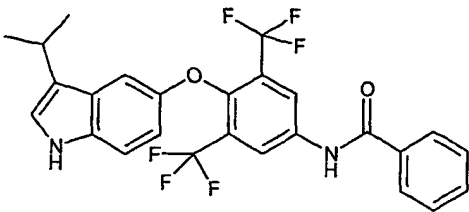
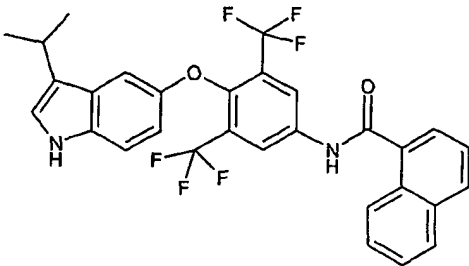
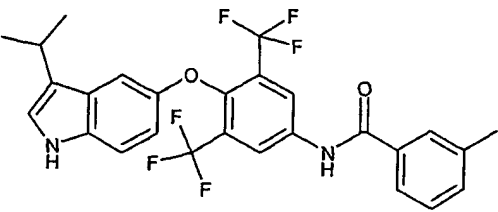
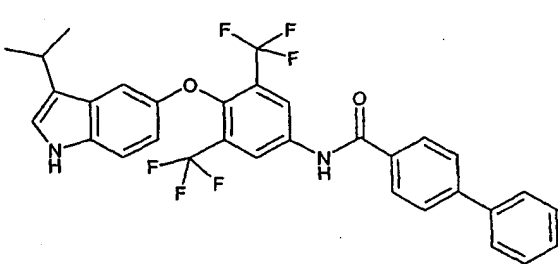
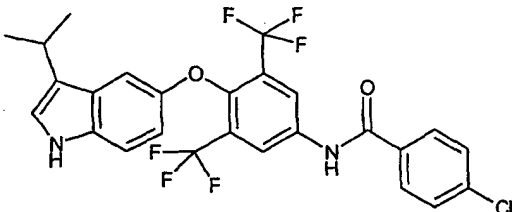
Beispiel-Nr.	
145	
146	
147	
148	
149	

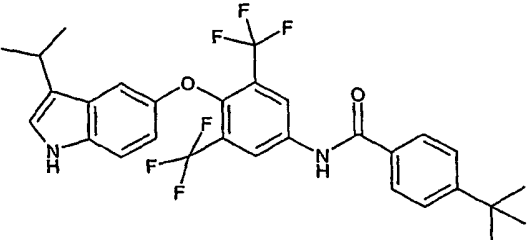
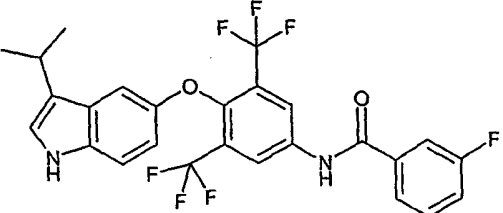
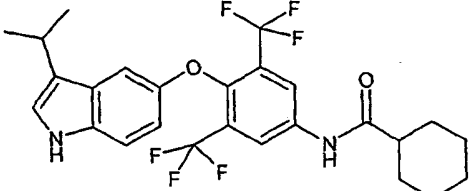
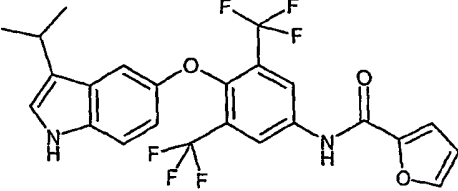
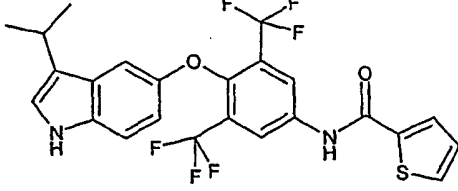
Beispiel-Nr.	
150	
151	
152	
153	
154	

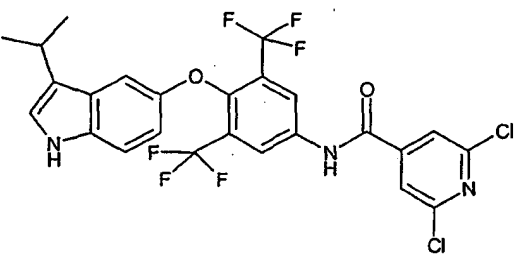
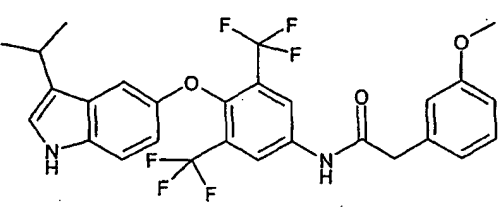
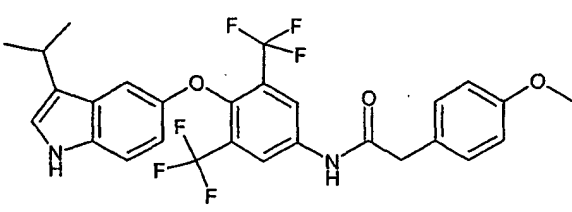
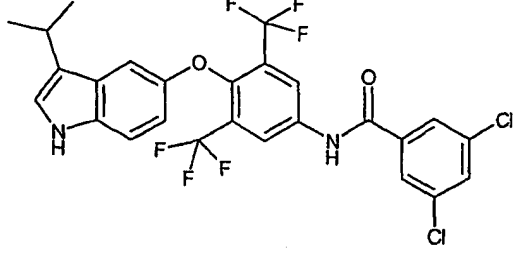
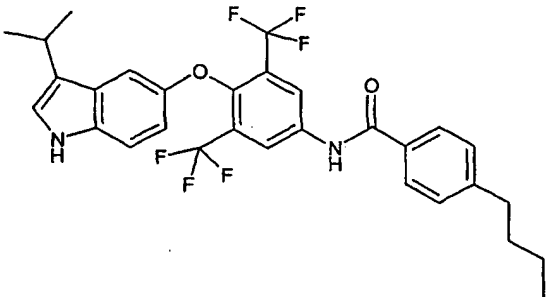
Beispiel-Nr.	
155	
156	
157	
158	

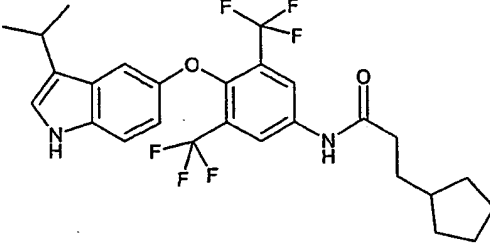
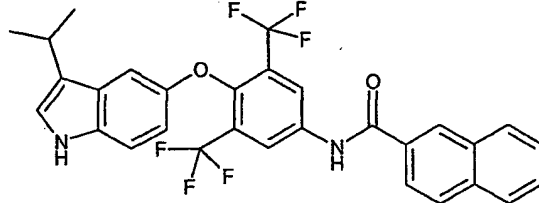
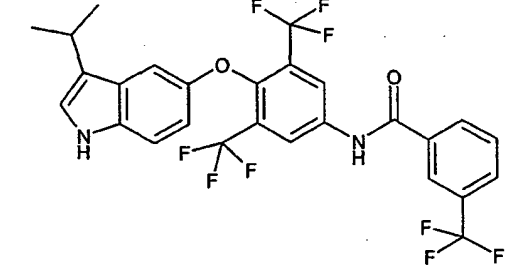
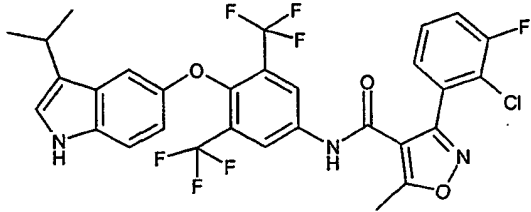
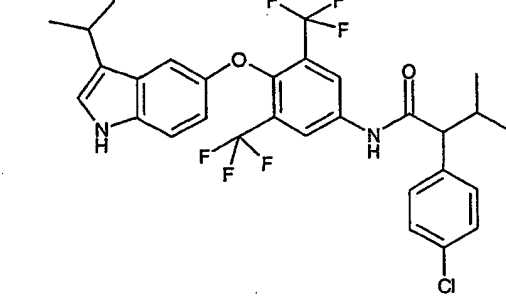
Beispiel-Nr.	
159	
160	
161	
162	
163	

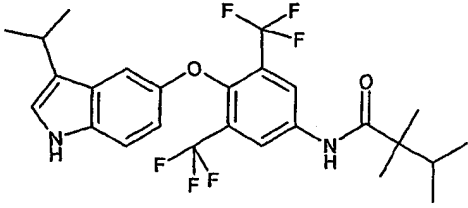
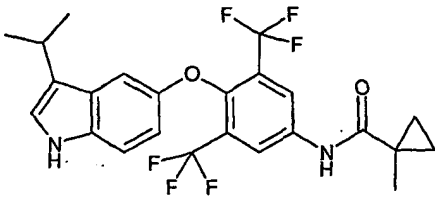
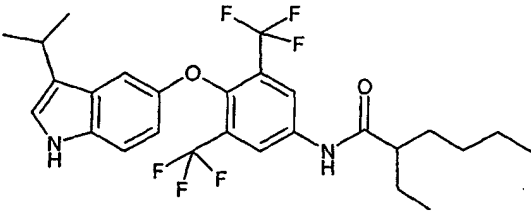
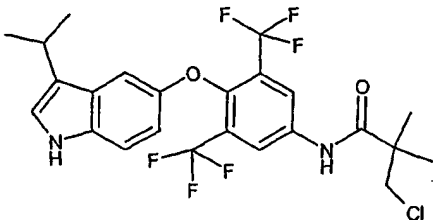
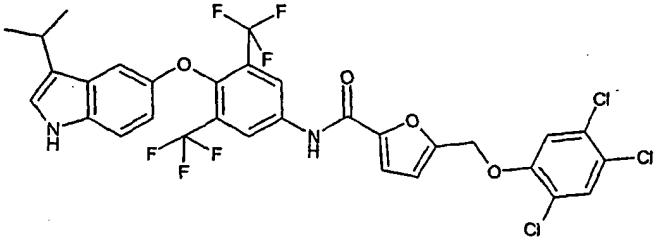
Beispiel-Nr.	
164	
165	
166	
167	
168	

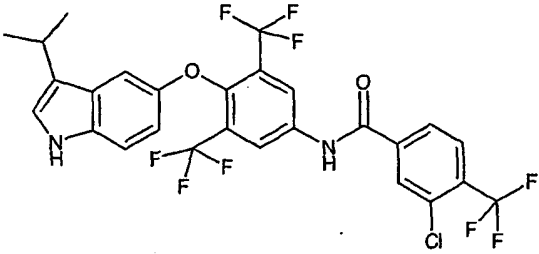
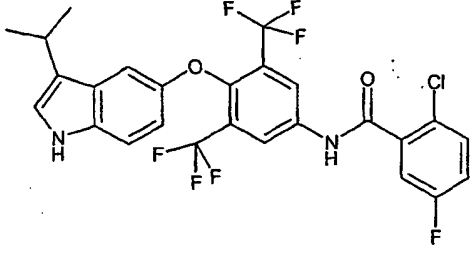
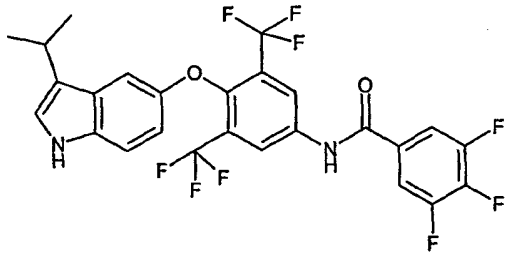
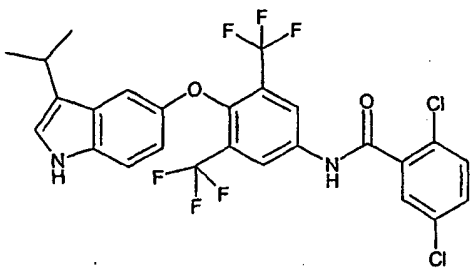
Beispiel-Nr.	
169	
170	
171	
172	
173	

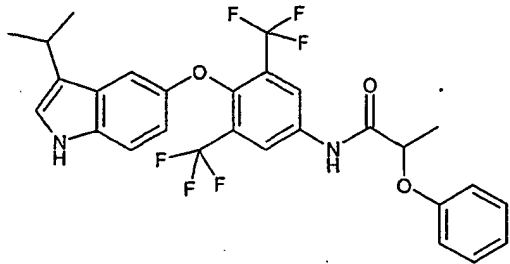
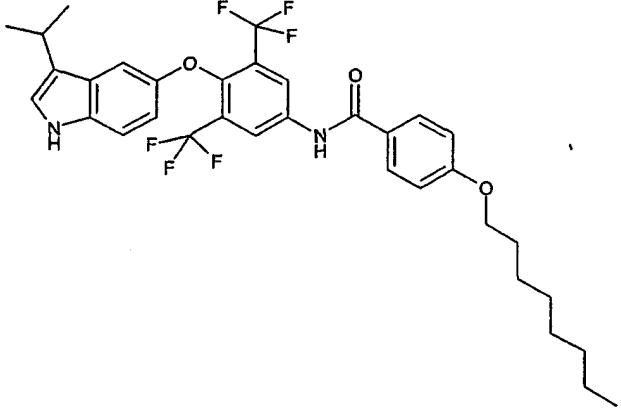
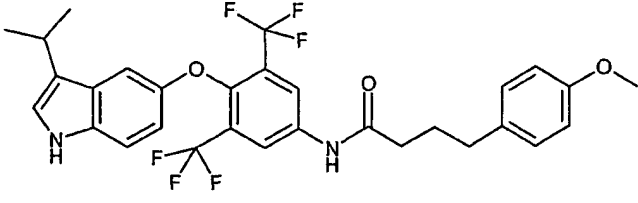
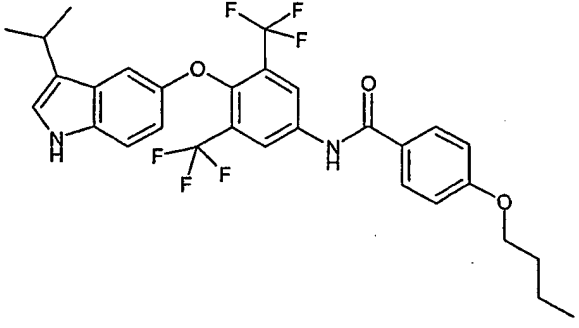
Beispiel-Nr.	
174	
175	
176	
177	
178	

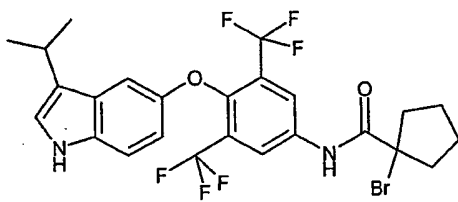
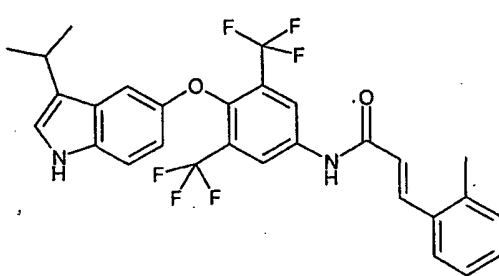
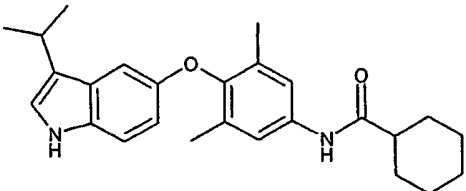
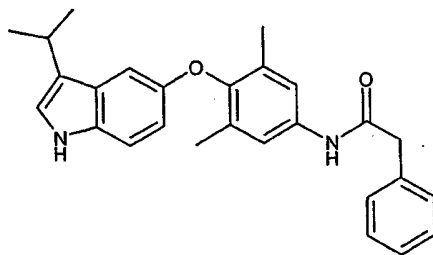
Beispiel-Nr.	
179	 <p>Chemical structure 179: A bis-benzofuran derivative. The central benzene ring is substituted with two 2,6-difluorophenyl groups and an amide group (-NH-C(=O)-C₅H₃Cl₂). The amide group is attached to a 4-chloro-2-pyridyl ring.</p>
180	 <p>Chemical structure 180: A bis-benzofuran derivative. The central benzene ring is substituted with two 2,6-difluorophenyl groups and an amide group (-NH-C(=O)-CH₂-C₆H₄-OCH₃). The amide group is attached to a 4-methoxyphenyl ring.</p>
181	 <p>Chemical structure 181: A bis-benzofuran derivative. The central benzene ring is substituted with two 2,6-difluorophenyl groups and an amide group (-NH-C(=O)-CH₂-C₆H₄-OCH₃). The amide group is attached to a 4-methoxyphenyl ring.</p>
182	 <p>Chemical structure 182: A bis-benzofuran derivative. The central benzene ring is substituted with two 2,6-difluorophenyl groups and an amide group (-NH-C(=O)-C₆H₃Cl₂). The amide group is attached to a 3,5-dichlorophenyl ring.</p>
183	 <p>Chemical structure 183: A bis-benzofuran derivative. The central benzene ring is substituted with two 2,6-difluorophenyl groups and an amide group (-NH-C(=O)-C₆H₄-CH₂CH₂CH₃). The amide group is attached to a 4-propylphenyl ring.</p>

Beispiel-Nr.	
184	
185	
186	
187	
188	

Beispiel-Nr.	
189	 <chem>CC(C)c1c[nH]c2ccc(Oc3cc(NC(C)(C)C)cc(F)c3F)cc1</chem>
190	 <chem>CC(C)c1c[nH]c2ccc(Oc3cc(NC1CC1)cc(F)c3F)cc1</chem>
191	 <chem>CCCCC(CC)C(=O)Nc1cc(F)c(Oc2ccc3c[nH]c(C(C)C)c3cc2F)cc1F</chem>
192	 <chem>CC(C)c1c[nH]c2ccc(Oc3cc(NCCl)cc(F)c3F)cc1</chem>
193	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1OCCc2cc(NC(=O)c3cc(Oc4cc5c[nH]c(C(C)C)c5cc4F)cc(F)c3F)cc2</chem>

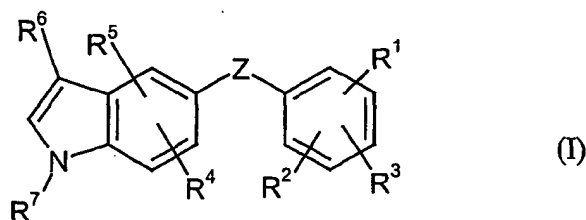
Beispiel-Nr.	
194	
195	
196	
197	

Beispiel-Nr.	
198	
199	
200	
201	

Beispiel-Nr.	
202	 <chem>CC(C)c1c[nH]c2ccc(Oc3cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)C4CCCC4Br)c3)cc2</chem>
203	 <chem>CC(C)c1c[nH]c2ccc(Oc3cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)C=Cc4ccc(C)cc4)c3)cc2</chem>
204	 <chem>CC(C)c1c[nH]c2ccc(Oc3cc(C)c(C)c(NC(=O)C4CCCCC4)c3)c(C)c2</chem>
205	 <chem>CC(C)c1c[nH]c2ccc(Oc3cc(C)c(C)c(NC(=O)Cc4ccccc4)c3)c(C)c2</chem>

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



5 in welcher

Z für O, S, CH₂, CHF oder CF₂ steht,

10 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer bei beiden Substituenten ungleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

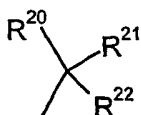
15 R³ für eine Kopfgruppe mit gegebenenfalls derivatisiertem Carboxylrest,

20 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, oder den Rest der Formel NR¹⁸R¹⁹ stehen, wobei R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy, -CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -NH-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -O-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

25

R⁶ für Halogen steht oder für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Hetero-

cyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²³ substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, -OCO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶, -NHCOR¹⁷ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R²³ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy, -CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -NH-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -O-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind, oder für den Rest



steht, worin

R²⁰ und R²¹ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind eine Carbonylgruppe bilden, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

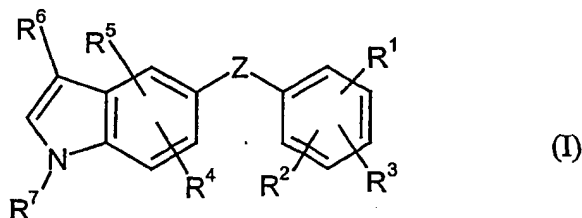
R²² für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorge-

nannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls durch R^{23} substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{OCO-R}^{13}$, $-\text{CO-O-R}^{14}$, $-\text{CO-NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NHCOR}^{17}$ oder $-\text{NHCOOR}^{17}$ substituiert sind, wobei R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} und R^{23} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$ oder $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ stehen, die ihrerseits gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, Amino, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $-\text{CO-O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{NH-CO-O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{O-CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R^7 für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abgespalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1

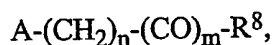


in welcher

Z für O, S, CH_2 , CHF oder CF_2 steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer bei beiden Substituenten ungleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

R^3 für eine Kopfgruppe der Formel



worin

A für CH_2 , O, S, CO oder für NR^9 steht, worin R^9 Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet oder für die Gruppe $-(CH_2)_n-(CO)_m-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht,

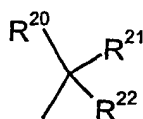
m für 1 oder 2 steht,

R^8 für Wasserstoff, Hydroxy, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF_3 , (C_1-C_6) -Alkyl, gegebenenfalls durch R^{23} substituiertes (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $-OCO-R^{13}$, $-CO-O-R^{14}$, $-CO-NR^{15}R^{16}$, $-NHCOR^{17}$ oder $-NHCOOR^{17}$ substituiert sind, wobei R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} und R^{23} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,

(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy, -CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -NH-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -O-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, oder den Rest der Formel NR¹⁸R¹⁹ stehen, wobei R¹⁸ und R¹⁹ die für R¹⁰ angegebenen Bedeutungen haben und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁶ für Halogen steht oder die für R⁸ angegebene Bedeutung hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden ist oder für den Rest



steht, worin

R²⁰ und R²¹ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind eine Carbonylgruppe bilden, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

R²² die Bedeutung von R⁸ hat und mit diesem gleich oder verschieden ist,

R^7 für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abgespalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

5 und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

10

Z für O, CH_2 oder CF_2 steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer bei beiden Substituenten ungleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

15

R^3 für eine Kopfgruppe mit gegebenenfalls derivatisiertem Carboxylrest, der Formel

20

$A-(CH_2)_n-(CO)_m-R^8$ steht,

worin

25

A für CH_2 , O oder für NR^9 steht, worin R^9 Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl bedeutet oder für die Gruppe $-(CH_2)_n-(CO)_m-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

n für die Zahl 0 oder 1 steht,

30

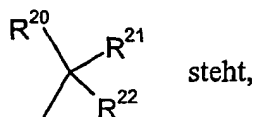
m für die Zahl 1 oder 2 steht,

- 206 -

R^8 für Wasserstoff, Hydroxy, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF_3 , (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxyphenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $-O-CO-R^{13}$, $-CO-O-R^{14}$, $-CO-NR^{15}R^{16}$, $-NHCOR^{17}$ oder $-NHCOOR^{17}$ substituiert sind, wobei R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, $-CO-O(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH-CO-O(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Imidazolyl, Hydroxyphenyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sind,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

R^6 für Chlor, Fluor, Brom steht oder die für R^8 angegebene Bedeutung hat und mit diesem vorstehenden Substituenten gleich oder verschieden ist oder für den Rest



in welchem

5 R²⁰ und R²¹ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind eine Carbonylgruppe bilden, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

 R²² die Bedeutung von R⁸ hat und mit diesem gleich oder verschieden ist,

10 R⁷ für Wasserstoff steht,

und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

15

Z für CH₂ oder für Sauerstoff steht,

20

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom, CF₃, Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

25

R³ für die Gruppe -O-(CH₂)_n-CO-R⁸ oder für die Gruppe NR⁹-(CH₂)_n-(CO)_m-R⁸, die jeweils in para-Position zur Brückenbindung steht, wobei

30

R⁹ -CH₂-CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, -CO-CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl oder Wasserstoff bedeutet,

m für die Zahl 1 oder insbesondere 2 steht,

n für die Zahl 1 oder 0 steht,

R⁸ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl, Thiophenyl, Pyridyl oder für die Gruppen
-CH₂-O-Benzyl, OR¹⁰ oder NR¹¹R¹² steht,

wobei R¹⁰ für Wasserstoff, oder gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht,

wobei R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, wobei Alkyl seinerseits gegebenenfalls einfach oder mehrfach gleich oder verschieden durch Hydroxy, -CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, -NH-CO-O(C₁-C₄)-Alkyl, Imidazolyl und/oder Hydroxyphenyl substituiert ist,

R⁴ und R⁵ für Methyl, Fluor oder Chlor oder Wasserstoff stehen,

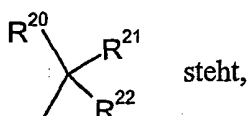
R⁶ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², Methyl Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei

- 209 -

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

5

oder für den Rest



in welchem

10

R²⁰ und R²¹ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind eine Carbonylgruppe bilden, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

15

R²² für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl

20

25

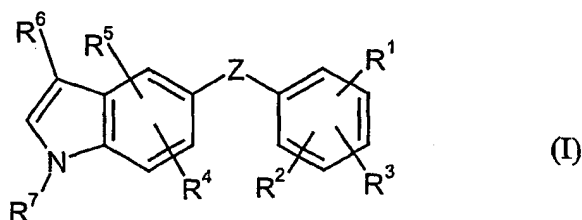
- 210 -

stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

R⁷ für Wasserstoff steht,

und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

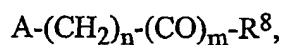


in welcher

Z für O, S, CH₂, CHF oder CF₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer bei beiden Substituenten ungleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

R³ für eine Kopfgruppe mit gegebenenfalls derivatisiertem Carboxylrest, vorzugsweise für eine Gruppe der Formel



worin

A für CH₂, O, S, CO oder für NR⁹ steht, worin R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet,

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht,

m für 1 oder 2 steht,

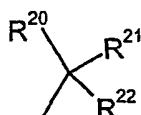
5 R⁸ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Hetero-
 10 atomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, OCO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, CO-NR¹⁵R¹⁶ oder
 15 -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

20

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, oder den Rest der Formel NR¹⁸R¹⁹ stehen, wobei R¹⁸ und R¹⁹ die für R¹⁰ angegebene Bedeutung haben und mit diesem Substituenten gleich oder ver-
 25 schieden sein können,

25

R⁶ die für R⁸ angegebene Bedeutung hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden ist oder für den Rest



30

steht, worin

5 R^{20} und R^{21} gemeinsam für Sauerstoff stehen, oder jeweils gleich
oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy,
(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkoxy oder den Rest $-NR^{15}R^{16}$
stehen und

10 R^{22} die Bedeutung von R^8 hat und mit diesem gleich oder
verschieden ist,

R^7 für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter
physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abge-
spalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

15 und deren Salze.

6. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 5,

in welcher

20

Z für O, CH_2 oder CF_2 steht,

25 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor,
Brom, (C_1-C_4)-Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_6)-Cyclo-
alkyl stehen, wobei mindestens einer bei beiden Substituenten un-
gleich Wasserstoff und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,
insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide
in ortho-Stellung stehen,

30 R^3 für eine Kopfgruppe mit gegebenenfalls derivatisiertem Carboxylrest,
vorzugsweise für eine Gruppe der Formel

A-(CH₂)_n-(CO)_m-R⁸, die in para-Position zur Brückenbindung steht,

5 worin

A für CH₂, O oder für NR⁹ steht, worin R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet,

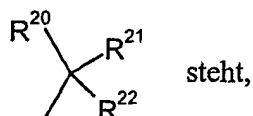
10 n für 0 oder 1 steht,

m für 1 oder 2 steht,

15 R⁸ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷ substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴,
20 R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

30 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

R⁶ die für R⁸ angegebene Bedeutung hat und mit diesem vorstehenden Substituenten gleich oder verschieden ist oder für den Rest



5

in welchem

10

R²⁰ und R²¹ gemeinsam für Sauerstoff stehen, oder jeweils gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder den Rest -NR¹⁵R¹⁶ stehen und

15

R²² die Bedeutung von R⁸ hat und mit diesem gleich oder verschieden ist,

R⁷ für Wasserstoff steht,

und deren Salze.

20

7. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 5, in welcher

Z für Sauerstoff oder CH₂ steht,

25

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom, CF₃, Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

R³ für die Gruppe -NR⁹-(CO)_m-R⁸ oder die Gruppe -O-(CH₂)_n-CO-R⁸ jeweils in para-Position zur Brückenbindung steht, wobei

30

- 215 -

R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeutet,

m für 2 steht,

5 n für 1 steht,

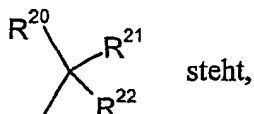
R⁸ für (C₁-C₆)-Alkyl, Pyridyl, OR¹⁰ oder NR¹¹R¹² steht,

10 wobei R¹⁰, R¹¹ und R¹² Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl
oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl bedeuten,

R⁴ und R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor stehen,

15 R⁶ für Wasserstoff, Hydroxy, OR¹⁰, NR¹¹R¹², (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-
Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, oder für einen gesättigten, ungesättigten
oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei
gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, O
und/oder N steht, wobei die vorgenannten Kohlenwasserstoffreste und
Heterocyclen gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder
20 verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano,
Nitro, Amino, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₈)-
Cycloalkyl, O-CO-R¹³, -CO-O-R¹⁴, -CO-NR¹⁵R¹⁶ oder -NHCOOR¹⁷
substituiert sind, wobei R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷
gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Benzyl,
25 (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gege-
benenfalls durch Amino oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sind,

oder für den Rest



30

in welchem

5 R^{20} und R^{21} gemeinsam für Sauerstoff stehen, oder jeweils gleich
oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy,
(C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy oder den Rest $-NR^{15}R^{16}$
stehen und

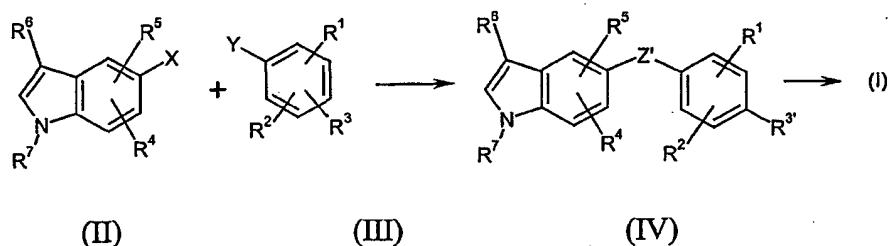
10 R^{22} für Wasserstoff, Hydroxy, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, (C_1 - C_4)-Alkyl,
(C_3 - C_6)-Cycloalkyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, oder für einen gesättigten,
ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Hetero-
cyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Hetero-
atomen aus der Reihe S, O und/oder N steht, wobei die vorge-
15 nannten Kohlenwasserstoffreste und Heterocyclen gege-
benenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene
Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano,
Nitro, Amino, CF_3 , (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_3 - C_8)-
Cycloalkyl, $O-CO-R^{13}$, $-CO-O-R^{14}$, $-CO-NR^{15}R^{16}$ oder
20 $-NHCOOR^{17}$ substituiert sind, wobei R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} ,
 R^{15} , R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und jeweils für
Wasserstoff, Benzyl, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_6)-Cycloalkyl
stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch Amino oder (C_1 -
 C_4)-Alkoxy substituiert sind,

25 R^7 für Wasserstoff steht,

und deren Salze.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie
30 in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Indol-

Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenyl-Derivaten der allgemeinen Formel (III)



wobei die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

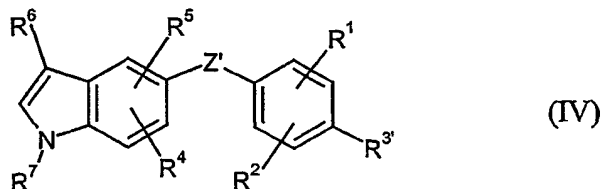
R^{3'} die für R³ angegebene Bedeutung hat oder für NO₂, NH₂ oder NPG steht, wobei PG für eine Schutzgruppe steht,

X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen,

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für >CHOH steht,

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV), oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

9. Verbindungen der Formel (IV)



in welcher

R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5 Z' die im Anspruch 1 für Z angegebene Bedeutung hat oder für CHOH steht und

R^{3'} die für R³ im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat oder für NO₂, NH₂ oder NPG steht,

10

mit der Maßgabe, dass
wenn Z' für CH₂ steht,
R^{3'} nicht für NO₂ steht,

15

und dass wenn
Z' für CH₂ steht,
R^{3'} für NH₂ steht,
R¹ und R² für (C₁-C₄)-Alkyl stehen,
R⁴ und R⁵ für H stehen und

20

R⁶ für (C₃-C₆)-Cycloalkyl substituiert mit Amino steht,
R⁷ nicht für Wasserstoff steht.

25

10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.

11. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

30

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 bei der Bekämpfung von Krankheiten.
- 5 13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und Hypercholesterolämie.
- 10 14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheitsformen, die mit natürlichem Schilddrüsenhormon behandelt werden können.
- 15 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 12 bis 14 in Kombination mit anderen Arzneimitteln.
16. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 sowie Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 01/03144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/40 A61K31/40 C07D401/12 A61K31/44 C07D409/12
A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8 September 2000 (2000-09-08) page 109; claim 1; example 10	1-11
P,X	EP 1 033 364 A (PFIZER PROD INC) 6 September 2000 (2000-09-06) claim 1	1-11
A	TAYLOR A H ET AL: "BENEFICIAL EFFECTS OF A NOVEL THYROMIMETIC ON LIPOPROTEIN METABOLISM" MOLECULAR PHARMACOLOGY, BALTIMORE, MD, US, vol. 52, no. 3, 1997, pages 542-547, XP000886749 ISSN: 0026-895X table 1	1-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 2001

Date of mailing of the international search report

10/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International cation No

PCT/EP 01/03144

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOKOYAMA N: "Synthesis and structure-activity relationships of oxamic acid and acetic acid derivatives related to L-thyronine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 38, 1995, pages 695-707, XP002080908 ISSN: 0022-2623 page 697; examples 6-10 ---	1-11
A	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23 July 1986 (1986-07-23) cited in the application claim 1 ---	1-11
A	WO 95 20588 A (WELLCOME FOUND ;GLEN ROBERT CHARLES (GB); FOSTER CHRISTOPHER JAMES) 3 August 1995 (1995-08-03) cited in the application claim 1 ---	1-7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 09, 31 October 1995 (1995-10-31) -& JP 07 145147 A (YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD), 6 June 1995 (1995-06-06) cited in the application abstract -----	1-7

Additional matter PCT/ISA/210

Continuation of Field I.2

Claim No. 1

Relevant Patent Claim Nos. 1, 2, 5, 10 and 11 relate to compounds respectively characterized by a desired peculiarity or quality, namely in that R7 represents hydrogen or an acyl group which can be cleaved under physiological conditions while producing an NH function.

The patent claims thus comprise all products, etc. which exhibit this peculiarity or quality, whereas only a limited number of such products are supported by the description as per the patent application under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the compounds in terms of the outcome. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at the portions of the patent claims which can be regarded as clear, supported or disclosed in the above-mentioned sense, namely to the portions relating to the product of formula (I), wherein R7 represents hydrogen or acetyl.

In a similar manner, A PG protective group is mentioned in Claims Nos. 8 and 9 but is not precisely defined. The definition of the protective group on Page 39 is not (see "e.g.") defined in such a manner that its full scope is not made unambiguously clear. For this reason NPG in Claims Nos. 8 and 9 were not searched. In addition, it is to be noted that PG is not defined in Claim No. 9.

Patent Claim No. 1 relates to an excessively large number of possible compounds/products/devices/methods. In fact, they comprise so many alternatives and variable possible permutations that they appear, in the given context, unclear (and/or too lengthy) under the terms of PCT Article 6 as if they enabled a meaningful search. For this reason, the search was directed at the portions of the patent claims which can be regarded as clear (and/or concise), namely at compounds of formula (I), wherein R3 represents A-(CH₂)_n-(CO)_m-R8 in the para-position to the bridge-type bond, whereby A always represents NR9 and n is always 0. This applies not only for Claim No. 2 but also for Claims Nos. 3-11.

It is to be noted that all examples have been searched.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03144

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0051971 A	08-09-2000	AU 2457500 A	21-09-2000
EP 1033364 A	06-09-2000	BR 0000968 A	19-09-2000
		JP 2000256299 A	19-09-2000
		US 6194454 B	27-02-2001
EP 0188351 A	23-07-1986	AT 61581 T	15-03-1991
		AU 577917 B	06-10-1988
		AU 5221986 A	24-07-1986
		CA 1319148 A	15-06-1993
		CN 86100894 A,B	03-09-1986
		DE 3678000 D	18-04-1991
		DK 18586 A,B,	19-07-1986
		ES 551005 D	01-11-1987
		ES 8800157 A	01-01-1988
		FI 860229 A	19-07-1986
		GR 860122 A	19-05-1986
		HU 40401 A,B	28-12-1986
		IE 58867 B	17-11-1993
		IL 77605 A	09-02-1990
		JP 7103070 B	08-11-1995
		JP 61167643 A	29-07-1986
		KR 9311302 B	29-11-1993
		NO 860159 A	21-07-1986
		NZ 214843 A	24-02-1989
		PH 22691 A	14-11-1988
		PT 81844 A,B	01-02-1986
		US 4826876 A	02-05-1989
		US 4910305 A	20-03-1990
		US 5061798 A	29-10-1991
		US 4766121 A	23-08-1988
		ZA 8600319 A	27-08-1986
		ZW 886 A	13-05-1987
WO 9520588 A	03-08-1995	AP 632 A	30-03-1998
		AU 689195 B	26-03-1998
		AU 1462095 A	15-08-1995
		AU 6348998 A	18-06-1998
		BG 100747 A	31-03-1997
		BR 9506581 A	23-09-1997
		CA 2181475 A	03-08-1995
		CN 1143960 A	26-02-1997
		CZ 9602169 A	11-06-1997
		EE 9600095 A	16-12-1996
		EP 0741725 A	13-11-1996
		FI 962969 A	25-07-1996
		HU 76288 A	28-07-1997
		IL 112443 A	27-12-1998
		JP 9512248 T	09-12-1997
		NO 963117 A	23-09-1996
		NZ 278644 A	26-02-1998
		PL 315666 A	25-11-1996
		SG 44926 A	19-12-1997
		SK 96796 A	04-06-1997
		US 5922748 A	13-07-1999
		US 6103752 A	15-08-2000
		US 5744466 A	28-04-1998
		ZA 9500601 A	25-07-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03144

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 07145147 A	06-06-1995	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale tenzeichen

PCT/EP 01/03144

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/40 A61K31/40 C07D401/12 A61K31/44 C07D409/12
A61K31/535

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8. September 2000 (2000-09-08) Seite 109; Anspruch 1; Beispiel 10 ---	1-11
P,X	EP 1 033 364 A (PFIZER PROD INC) 6. September 2000 (2000-09-06) Anspruch 1 ---	1-11
A	TAYLOR A H ET AL: "BENEFICIAL EFFECTS OF A NOVEL THYROMIMETIC ON LIPOPROTEIN METABOLISM" MOLECULAR PHARMACOLOGY, BALTIMORE, MD, US, Bd. 52, Nr. 3, 1997, Seiten 542-547, XP000886749 ISSN: 0026-895X Tabelle 1 --- -/--	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. September 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/09/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gettins, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	YOKOYAMA N: "Synthesis and structure-activity relationships of oxamic acid and acetic acid derivatives related to L-thyronine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 38, 1995, Seiten 695-707, XP002080908 ISSN: 0022-2623 Seite 697; Beispiele 6-10	1-11
A	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23. Juli 1986 (1986-07-23) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-11
A	WO 95 20588 A (WELLCOME FOUND ;GLEN ROBERT CHARLES (GB); FOSTER CHRISTOPHER JAMES) 3. August 1995 (1995-08-03) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 09, 31. Oktober 1995 (1995-10-31) -& JP 07 145147 A (YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD), 6. Juni 1995 (1995-06-06) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1-7

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1

Die geltenden Patentansprüche 1,2, 5, 10 und 11 ziehen sich auf Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich R7 steht für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH Funktion abgespalten werden kann.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das die Verbindungen über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkt der Formel (I) worin R7 steht für Wasserstoff oder Acetyl.

Auf ähnliche Weise wird, in Anspruch 8 und 9, eine PG Schutzgruppe erwähnt aber nicht genauer definiert. Die Definition der Schutzgruppe auf Seite 39 ist nicht (siehe "z.B.") so definiert, daß ihre vollen Umfang eindeutig klar ist. Daher wird NPG in Ansprüche 8 und 9 nicht recherchiert. Es ist ferner zu bemerken, daß PG in Anspruch 9 ist nicht definiert.

Patentansprüche 1 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen/Produkte/Vorrichtung/Verfahren. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, Veränderliche, mögliche Permutationen daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich Verbindungen der Formel (I) worin R3 ist $A-(CH_2)_n-(CO)_m-R_8$ in para-Position zur Brückenbindung, wobei A ist immer NR9 und n steht immer für 0. Dies gilt nicht für Anspruch 2 sondern auch für die Ansprüche 3-11.

Es ist zu bemerken, daß alle Beispiele sind recherchiert worden.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01 03144

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales
PCT/EP 01/03144

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0051971 A	08-09-2000	AU 2457500 A	21-09-2000
EP 1033364 A	06-09-2000	BR 0000968 A	19-09-2000
		JP 2000256299 A	19-09-2000
		US 6194454 B	27-02-2001
EP 0188351 A	23-07-1986	AT 61581 T	15-03-1991
		AU 577917 B	06-10-1988
		AU 5221986 A	24-07-1986
		CA 1319148 A	15-06-1993
		CN 86100894 A,B	03-09-1986
		DE 3678000 D	18-04-1991
		DK 18586 A,B,	19-07-1986
		ES 551005 D	01-11-1987
		ES 8800157 A	01-01-1988
		FI 860229 A	19-07-1986
		GR 860122 A	19-05-1986
		HU 40401 A,B	28-12-1986
		IE 58867 B	17-11-1993
		IL 77605 A	09-02-1990
		JP 7103070 B	08-11-1995
		JP 61167643 A	29-07-1986
		KR 9311302 B	29-11-1993
		NO 860159 A	21-07-1986
		NZ 214843 A	24-02-1989
		PH 22691 A	14-11-1988
		PT 81844 A,B	01-02-1986
		US 4826876 A	02-05-1989
		US 4910305 A	20-03-1990
		US 5061798 A	29-10-1991
		US 4766121 A	23-08-1988
		ZA 8600319 A	27-08-1986
		ZW 886 A	13-05-1987
WO 9520588 A	03-08-1995	AP 632 A	30-03-1998
		AU 689195 B	26-03-1998
		AU 1462095 A	15-08-1995
		AU 6348998 A	18-06-1998
		BG 100747 A	31-03-1997
		BR 9506581 A	23-09-1997
		CA 2181475 A	03-08-1995
		CN 1143960 A	26-02-1997
		CZ 9602169 A	11-06-1997
		EE 9600095 A	16-12-1996
		EP 0741725 A	13-11-1996
		FI 962969 A	25-07-1996
		HU 76288 A	28-07-1997
		IL 112443 A	27-12-1998
		JP 9512248 T	09-12-1997
		NO 963117 A	23-09-1996
		NZ 278644 A	26-02-1998
		PL 315666 A	25-11-1996
		SG 44926 A	19-12-1997
		SK 96796 A	04-06-1997
		US 5922748 A	13-07-1999
		US 6103752 A	15-08-2000
		US 5744466 A	28-04-1998
		ZA 9500601 A	25-07-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales
nzeichen

PCT/EP 01/03144

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 07145147 A	06-06-1995	KEINE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)